

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-505363

(P2011-505363A)

(43) 公表日 平成23年2月24日 (2011.2.24)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 455/06 (2006.01)</b>	C O 7 D 455/06 C S P	4 C O 6 4
<b>A61K 31/4375 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4375	4 C O 8 5
<b>A61P 3/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/10	4 C O 8 6
<b>A61K 49/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 49/00 C	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 82 頁)

(21) 出願番号	特願2010-536109 (P2010-536109)	(71) 出願人	390041542
(86) (22) 出願日	平成20年11月25日 (2008.11.25)		ゼネラル・エレクトリック・カンパニー
(85) 翻訳文提出日	平成22年5月27日 (2010.5.27)		GENERAL ELECTRIC CO
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/084601		MPANY
(87) 国際公開番号	W02009/070552		アメリカ合衆国、ニューヨーク州、スケネ
(87) 国際公開日	平成21年6月4日 (2009.6.4)		クタデイ、リバーロード、1 番
(31) 優先権主張番号	11/947, 215	(74) 代理人	100137545
(32) 優先日	平成19年11月29日 (2007.11.29)		弁理士 荒川 聡志
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100105588
(31) 優先権主張番号	11/947, 275		弁理士 小倉 博
(32) 優先日	平成19年11月29日 (2007.11.29)	(74) 代理人	100129779
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 黒川 俊久
(31) 優先権主張番号	12/174, 167		
(32) 優先日	平成20年7月16日 (2008.7.16)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

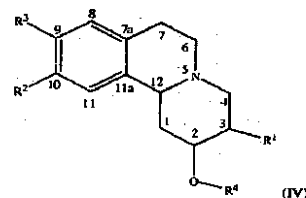
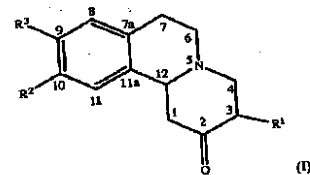
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】  $\alpha$ -フルオロアルキルテトラペナジン及びジヒドロテトラペナジンイメージング剤並びにプローブ

## (57) 【要約】

本発明は、以下の構造 I を有する新規 -フルオロアルキル化合物及び対応するジヒドロテトラペナジン化合物 I V 並びにかかる化合物の製造において有用な中間体を提供する。 -フルオロアルキル化合物はラセミ形態及び鏡像異性的に富化された形態の両方で提供され、フッ素 - 18 及びフッ素 - 19 のいずれか一方又は両方を含み得る。 -フルオロアルキル化合物は、例えばヒトの糖尿病に関連するバイオマーカーである VMA T - 2 に対して高い親和性を有することが示される。フッ素 - 18 基を含む -フルオロアルキル化合物は、VMA T - 2 バイオマーカーを標的化する PET イメージング剤として有用である。非放射性標識 -フルオロアルキル化合物は、PET イメージング剤を発見するためのプローブとして有用である。

## 【化 1】

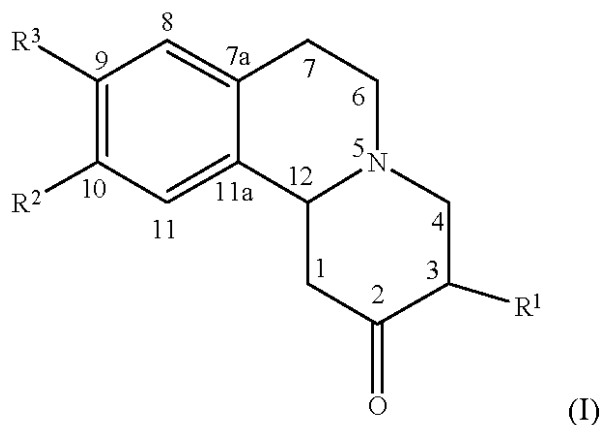


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

以下の構造 I を有する - フルオロアルキルテトラペナジン化合物。

## 【化 1】



10

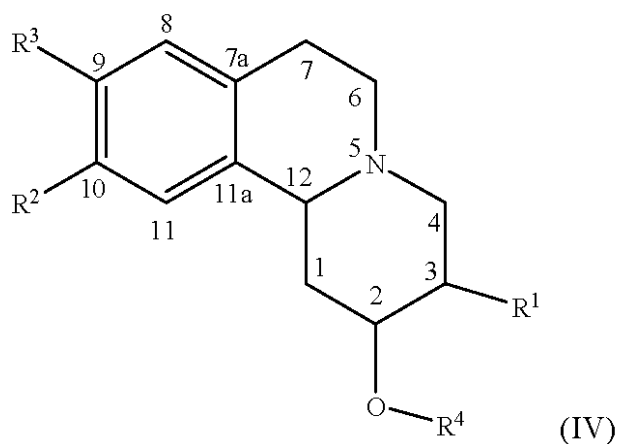
20

(式中、 $R^1$ は $C_1 \sim C_{10}$ フッ素化脂肪族基であり、 $R^2$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基であり、 $R^3$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基である。)

## 【請求項 2】

以下の構造 I V を有する - フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物。

## 【化 2】



30

40

(式中、 $R^1$ は $C_1 \sim C_{10}$ フッ素化脂肪族基であり、 $R^2$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基であり、 $R^3$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基であり、 $R^4$ は水素、 $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基、 $C_3 \sim C_{10}$ 脂環式基又は $C_3 \sim C_{10}$ 芳香族基である。)

## 【請求項 3】

鏡像異性的に富化され、好適には鏡像異性的に 80 % 以上富化された、請求項 1 又は請求項 2 記載の化合物。

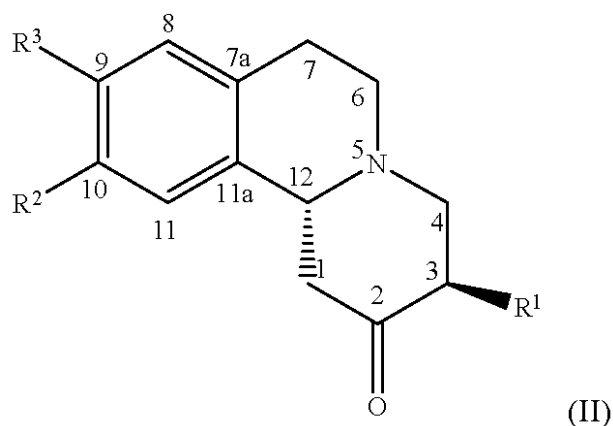
## 【請求項 4】

以下の構造 I I を有する主成分鏡像異性体を含んでなる、請求項 3 記載の鏡像異性的に

50

富化された化合物。

【化 3】



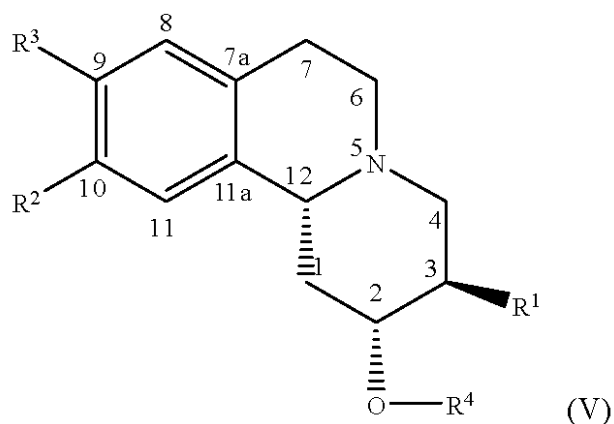
(式中、 $R^1$ は $C_1 \sim C_{10}$ フッ素化脂肪族基であり、 $R^2$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基であり、 $R^3$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基である。)

【請求項 5】

以下の構造 V を有する主成分鏡像異性体を含んでなる、請求項 3 記載の鏡像異性的に富化された化合物。

20

【化 4】



(式中、 $R^1$ は $C_1 \sim C_{10}$ フッ素化脂肪族基であり、 $R^2$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基であり、 $R^3$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基であり、 $R^4$ は水素、 $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基、 $C_3 \sim C_{10}$ 脂環式基又は $C_3 \sim C_{10}$ 芳香族基である。)

【請求項 6】

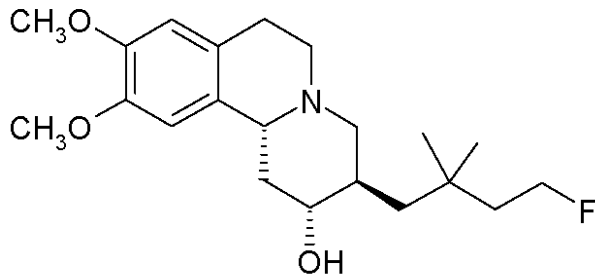
40

$R^1$ が $C_5 \sim C_{10}$ フルオロ脂肪族基であり、 $R^2$ 及び $R^3$ がメトキシ基である、請求項 1 乃至請求項 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

以下の構造を有する、請求項 2 又は請求項 5 記載の化合物。

## 【化 5】

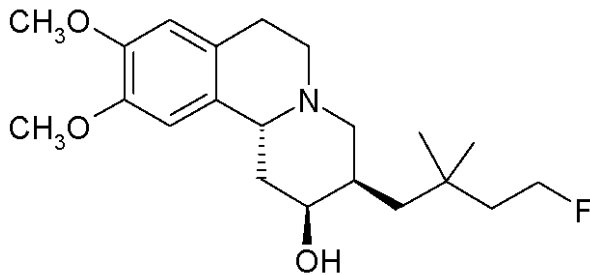


10

## 【請求項 8】

以下の構造を有する、請求項 2 又は請求項 5 記載の化合物。

## 【化 6】



20

## 【請求項 9】

フッ素 - 18 原子を含む、請求項 1 乃至請求項 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 10】

請求項 1 乃至請求項 9 のいずれか 1 項に記載の化合物の塩。

## 【請求項 11】

請求項 1 乃至請求項 10 のいずれか 1 項に記載の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含んでなる医薬製剤。

## 【請求項 12】

医学で使用するための、請求項 1 乃至請求項 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

## 【請求項 13】

被験体における V M A T - 2 の検出方法であって、

( i ) 請求項 9 記載のフッ素 - 18 標識化合物又はその塩を前記被験体に投与する段階、及び

( i i ) インビボ P E T イメージングによって前記フッ素 - 18 標識化合物の取込みを検出する段階

を含んでなる方法。

## 【請求項 14】

被験体（好ましくはヒト）における V M A T - 2 関連疾患のインビボ診断又はイメージング方法であって、請求項 9 記載のフッ素 - 18 標識化合物又はその塩を投与する段階、及びインビボ P E T イメージング技法によって前記化合物の取込みを検出する段階を含んでなる方法。

40

## 【請求項 15】

V M A T - 2 関連疾患が糖尿病である、請求項 14 記載の方法。

## 【請求項 16】

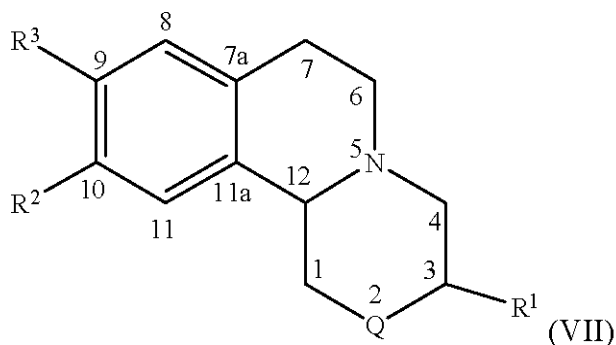
請求項 13 乃至請求項 15 のいずれか 1 項に記載の方法で使用するための、請求項 9 記載の化合物又はその塩。

## 【請求項 17】

以下の構造 V I I を有する親フッ素性化合物。

50

## 【化 7】



10

(式中、Qはカルボニル基、保護カルボニル基、ヒドロキシメチン基又は保護ヒドロキシメチン基であり、 $R^1$ は求核性フッ化物イオン又は求電子性フッ素化剤と反応し得る1以上の官能基を含む $C_1 \sim C_{20}$ 脂肪族基、 $C_2 \sim C_{20}$ 脂環式基又は $C_2 \sim C_{20}$ 芳香族基であり、 $R^2$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基であり、 $R^3$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基である。)

## 【請求項 18】

$R^1$ が求核性フッ化物イオンと反応し得る1以上の官能基を含む、請求項17記載の親フッ素性化合物。

20

## 【請求項 19】

鏡像異性的に富化された、請求項17又は請求項18記載の親フッ素性化合物。

## 【請求項 20】

環位置12にR配置を有する鏡像異性体を95モル%以上含む、請求項19記載の親フッ素性化合物。

## 【請求項 21】

環位置3にR配置を有する鏡像異性体を95モル%以上含む、請求項19記載の親フッ素性化合物。

## 【請求項 22】

Qが保護ケトン基である、請求項19記載の親フッ素性化合物。

30

## 【請求項 23】

Qが保護ヒドロキシメチン基である、請求項19記載の親フッ素性化合物。

## 【請求項 24】

$R^1$ が1種以上の芳香族スルホン酸エステル基を含む、請求項19記載の親フッ素性化合物。

## 【請求項 25】

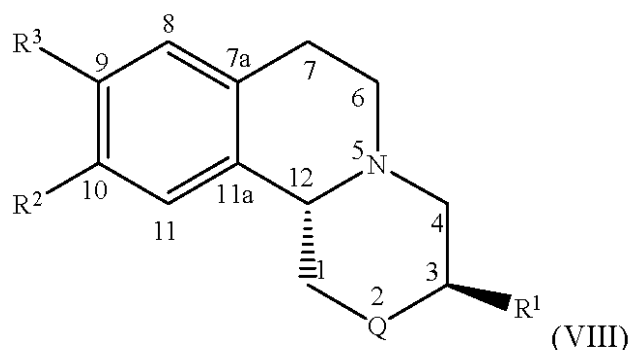
$R^1$ が1種以上の脂肪族スルホン酸エステル基を含む、請求項19記載の親フッ素性化合物。

## 【請求項 26】

以下の構造VII Iを有する主成分鏡像異性体を含んでなる鏡像異性的に富化された親フッ素性化合物。

40

## 【化 8】



10

(式中、Qはカルボニル基、保護カルボニル基、ヒドロキシメチン基又は保護ヒドロキシメチン基であり、 $R^1$ は求核性フッ化物イオン又は求電子性フッ素化剤と反応し得る1以上の官能基を含む $C_1 \sim C_{20}$ 脂肪族基、 $C_2 \sim C_{20}$ 脂環式基又は $C_2 \sim C_{20}$ 芳香族基であり、 $R^2$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基であり、 $R^3$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基である。)

## 【請求項 27】

構造VIIIを有する鏡像異性体を80モル%以上含む、請求項26記載の鏡像異性的に富化された親フッ素性化合物。

20

## 【請求項 28】

構造VIIIを有する鏡像異性体を95モル%以上含む、請求項26記載の鏡像異性的に富化された親フッ素性化合物。

## 【請求項 29】

$R^1$ が求核性フッ化物イオンと反応し得る1以上の官能基を含む、請求項26記載の鏡像異性的に富化された親フッ素性化合物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、テトラベナジン及びジヒドロテトラベナジンに関連する -フルオロアルキル化合物並びにかかる -フルオロアルキル化合物の製造に際して有用な中間体に関する。

30

## 【背景技術】

## 【0002】

1957年に初めて報告されて以来(Pletscher, A. (1957) Release of 5-hydroxytryptamine by benzoquinolizine derivatives with sedative action, Science 126, 507)、テトラベナジン及び構造的に関連する化合物が広く調査され、若干のTBZ化合物及びテトラベナジン誘導体がヒトの健康に影響を及ぼす各種の状態を治療するのに有望であることが示されてきた。例えば、ジヒドロテトラベナジンは精神分裂病及び他の精神病の治療のための薬剤として確認されており(例えば、国際公開第2007/017654号を参照されたい)、テトラベナジンはハンチントン病の治療のための薬剤として有望であることが示されている(Neurology (2006), 66(3), 366-372)。テトラベナジン及びその誘導体の生物学的研究において使用される大抵の製法はラセミ化合物に関して実施されてきたが、少なくとも1つの事例では、別々に試験した鏡像異性体を示す生物学的活性は大幅に異なっていた(Koepppe, R. A. et al. (1999) Assessment of extrastriatal vesicular monoamine transporter binding site density using stereoisomers of [11C]dihydrotrabenzazine, J Cereb Bl

40

50

ood Flow Metab 19, 1376 - 1384 を参照されたい)。

【0003】

さらに最近になって、フッ素 - 18 原子を組み込んだ 9 - デスメチル (±) - ジヒドロテトラベナジンの誘導体は、PET イメージング剤として有用であることが示された (Nuclear Medicine and Biology 33 (2006) 685 - 694)。また、Nuclear Medicine and Biology 34 (2007) 239 - 246、及び Nuclear Medicine and Biology 34 (2007) 233 - 237 も参照されたい。

【0004】

本発明は、新しい部類のフッ素化テトラベナジン及びジヒドロテトラベナジン誘導体並びにフッ素化テトラベナジン及びジヒドロテトラベナジン類似体を提供すると共に、かかる化合物を鏡像異性的に富化された形態又はラセミ形態で製造するために使用できる効率的な合成方法を開示する。本発明によって提供される - フルオロアルキルテトラベナジン及びジヒドロテトラベナジン化合物は、PET イメージング剤、PET イメージング剤開発のためのプローブ、及び治療剤として有用である。加えて、本発明は、主題のテトラベナジン及びジヒドロテトラベナジン誘導体並びにテトラベナジン及びジヒドロテトラベナジン類似体の一方又は両方の鏡像異性体を製造するために使用できる新規合成中間体組成物を提供する。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

20

【0005】

【特許文献 1】国際公開第 2007 / 130365 号パンフレット

【発明の概要】

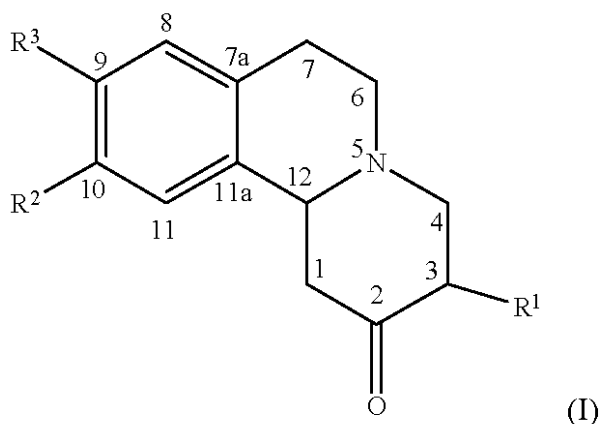
【0006】

一実施形態では、本発明は以下の構造 I を有する - フルオロアルキルテトラベナジン化合物を提供する。

【0007】

【化 1】

30



40

【0008】

式中、 $R^1$  は  $C_1 \sim C_{10}$  フッ素化脂肪族基であり、 $R^2$  は水素又は  $C_1 \sim C_{10}$  脂肪族基であり、 $R^3$  は水素又は  $C_1 \sim C_{10}$  脂肪族基である。

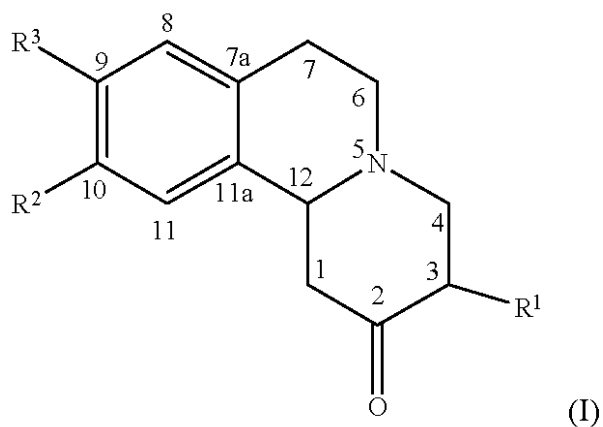
【0009】

別の実施形態では、本発明は、以下の構造 I を有する - フルオロアルキルテトラベナジン化合物を含んでなる PET イメージング剤を提供する。

50

【 0 0 1 0 】

【 化 2 】



10

【 0 0 1 1 】

式中、 $R^1$ は1以上のフッ素 - 18原子を含む $C_1 \sim C_{10}$ フッ素化脂肪族基であり、 $R^2$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基であり、 $R^3$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基である。

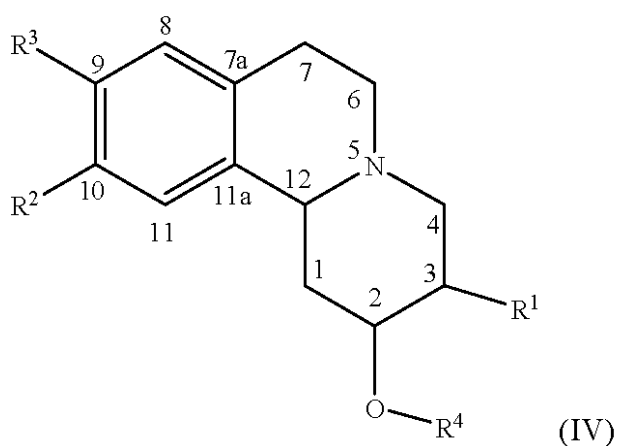
20

【 0 0 1 2 】

さらに別の実施形態では、本発明は、以下の構造 I V を有する -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物を提供する。

【 0 0 1 3 】

【 化 3 】



30

40

【 0 0 1 4 】

式中、 $R^1$ は $C_1 \sim C_{10}$ フッ素化脂肪族基であり、 $R^2$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基であり、 $R^3$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基であり、 $R^4$ は水素、 $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基、 $C_3 \sim C_{10}$ 脂環式基又は $C_3 \sim C_{10}$ 芳香族基である。

【 0 0 1 5 】

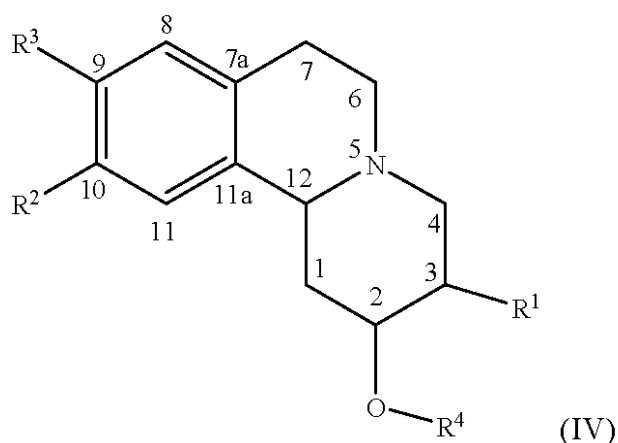
さらに別の実施形態では、本発明は、以下の構造 I V を有する -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物を含んでなる PET イメージング剤を提供する。

50



【 0 0 1 6 】

【 化 4 】



10

【 0 0 1 7 】

20

式中、 $R^1$ は1以上のフッ素 - 18原子を含む $C_1 \sim C_{10}$ フッ素化脂肪族基であり、 $R^2$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基であり、 $R^3$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基であり、 $R^4$ は水素、 $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基、 $C_3 \sim C_{10}$ 脂環式基又は $C_3 \sim C_{10}$ 芳香族基である。

【 発 明 を 実 施 す る た め の 形 態 】

【 0 0 1 8 】

本明細書及び特許請求の範囲では多くの用語を用いるが、これらは以下の意味をもつものと定義される。

【 0 0 1 9 】

単数形で記載したものであっても、前後関係から明らかでない限り、複数の場合も含めて意味する。

30

【 0 0 2 0 】

「任意の」又は「任意には」という用語は、その用語に続いて記載された事象又は状況が起きても起きなくてもよいことを意味しており、かかる記載はその事象が起こる場合と起こらない場合を包含する。

【 0 0 2 1 】

本明細書で使用する「溶媒」という用語は、ただ1種の溶媒又は溶媒の混合物を意味し得る。

【 0 0 2 2 】

本明細書及び特許請求の範囲の全体を通じて使用される概略表現用語は、それが関係する基本機能の変化を生じることなしに変動することが許容される任意の数量表現を修飾するために適用できる。したがって、「約」のような用語で修飾された値は、明記された厳密な値に限定すべきでない。場合によっては、概略表現用語は値を測定するための計器の精度に対応することがある。

40

【 0 0 2 3 】

本明細書で使用する「芳香族基」という用語は、1以上の芳香族原子団を含む原子価1以上の原子配列をいう。1以上の芳香族原子団を含む原子価1以上の原子配列は、窒素、硫黄、セレン、ケイ素及び酸素のようなヘテロ原子を含んでいてもよく、或いは炭素及び水素のみから構成されていてもよい。本明細書で使用する「芳香族基」という用語は、特に限定されないが、フェニル基、ピリジル基、フラニル基、チエニル基、ナフチル基、フェニレン基及びビフェニル基を包含する。上述の通り、芳香族基は1以上の芳香族原子団

50

を含む。芳香族原子団は常に  $4n + 2$  (式中、「 $n$ 」は1以上の整数である。)の「非局在化」電子を有する環状構造であり、フェニル基 ( $n = 1$ )、チエニル基 ( $n = 1$ )、フラニル基 ( $n = 1$ )、ナフチル基 ( $n = 2$ )、アズレニル基 ( $n = 2$ )、アントラセニル基 ( $n = 3$ )などで例示される。芳香族基はまた、非芳香族成分を含んでいてもよい。例えば、ベンジル基はフェニル環(芳香族原子団)及びメチレン基(非芳香族成分)からなる芳香族基である。同様に、テトラヒドロナフチル基は芳香族原子団( $C_6H_3$ )が非芳香族成分-( $CH_2$ )<sub>4</sub>-に縮合してなる芳香族基である。便宜上、本明細書での「芳香族基」という用語は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロアルキル基、ハロ芳香族基、共役ジエニル基、アルコール基、エーテル基、アルデヒド基、ケトン基、カルボン酸基、アシル基(例えば、エステルやアミドのようなカルボン酸誘導体)、アミン基、ニトロ基などの広範囲の官能基を含むものと定義される。例えば、4-メチルフェニル基はメチル基を含む  $C_7$  芳香族基であり、メチル基がアルキル基である官能基である。同様に、2-ニトロフェニル基はニトロ基を含む  $C_6$  芳香族基であり、ニトロ基が官能基である。芳香族基は、4-トリフルオロメチルフェニル、ヘキサフルオロイソプロピリデンビス(4-フェン-1-イルオキシ)(即ち、 $-OPhC(CF_3)_2PhO-$ )、4-クロロメチルフェン-1-イル、3-トリフルオロビニル-2-チエニル、3-トリクロロメチルフェン-1-イル(即ち、 $3-CCl_3Ph-$ )、4-(3-ブロモプロブ-1-イル)フェン-1-イル(即ち、 $4-BrCH_2CH_2CH_2Ph-$ )などのハロゲン化芳香族基を包含する。芳香族基のさらに他の例には、4-アリルオキシフェン-1-オキシ、4-アミノフェン-1-イル(即ち、 $4-H_2NPh-$ )、3-アミノカルボニルフェン-1-イル(即ち、 $NH_2COPh-$ )、4-ベンゾイルフェン-1-イル、ジシアノメチリデンビス(4-フェン-1-イルオキシ)(即ち、 $-OPhC(CN)_2PhO-$ )、3-メチルフェン-1-イル、メチレンビス(4-フェン-1-イルオキシ)(即ち、 $-OPhCH_2PhO-$ )、2-エチルフェン-1-イル、フェニルエテニル、3-ホルミル-2-チエニル、2-ヘキシル-5-フラニル、ヘキサメチレン-1,6-ビス(4-フェン-1-イルオキシ)(即ち、 $-OPh(CH_2)_6PhO-$ )、4-ヒドロキシメチルフェン-1-イル(即ち、 $4-HOCH_2Ph-$ )、4-メルカプトメチルフェン-1-イル(即ち、 $4-HSCH_2Ph-$ )、4-メチルチオフエン-1-イル(即ち、 $4-CH_3SPh-$ )、3-メトキシフェン-1-イル、2-メトキシカルボニルフェン-1-イルオキシ(例えば、メチルサリチル)、2-ニトロメチルフェン-1-イル(即ち、 $2-NO_2CH_2Ph$ )、3-トリメチルシリルフェン-1-イル、4-t-ブチルジメチルシリルフェン-1-イル、4-ビニルフェン-1-イル、ビニリデンビス(フェニル)などがある。「 $C_3 \sim C_{10}$  芳香族基」という用語は、3以上で10以下の炭素原子を含む芳香族基を包含する。芳香族基1-イミダゾリル( $C_3H_2N_2-$ )は  $C_3$  芳香族基を代表する。ベンジル基( $C_7H_7-$ )は  $C_7$  芳香族基を代表する。

#### 【0024】

本明細書で使用する「脂環式基」という用語は、環状であるが芳香族でない原子配列を含む原子価1以上の基をいう。本明細書で定義される「脂環式基」は、芳香族原子団を含まない。「脂環式基」は1以上の非環式成分を含んでいてもよい。例えば、シクロヘキシルメチル基( $C_6H_{11}CH_2-$ )は、シクロヘキシル環(環状であるが芳香族でない原子配列)及びメチレン基(非環式成分)からなる脂環式基である。脂環式基は、窒素、硫黄、セレン、ケイ素及び酸素のようなヘテロ原子を含んでいてもよく、或いは炭素及び水素のみから構成されていてもよい。便宜上、本明細書での「脂環式基」という用語は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロアルキル基、共役ジエニル基、アルコール基、エーテル基、アルデヒド基、ケトン基、カルボン酸基、アシル基(例えば、エステルやアミドのようなカルボン酸誘導体)、アミン基、ニトロ基などの広範囲の官能基を含むものと定義される。例えば、4-メチルシクロペン-1-イル基はメチル基を含む  $C_6$  脂環式基であり、メチル基がアルキル基である官能基である。同様に、2-ニトロシクロブ-1-イル基はニトロ基を含む  $C_4$  脂環式基であり、ニトロ基が官能基である。脂環式基は、同一のもの又は相異なるものであってよい1以上のハロゲン原子を含み得る。ハロゲ

10

20

30

40

50

ン原子には、例えば、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素がある。1以上のハロゲン原子を含む脂環式基には、2-トリフルオロメチルシクロヘキス-1-イル、4-ブロモジフルオロメチルシクロオクト-1-イル、2-クロロジフルオロメチルシクロヘキス-1-イル、ヘキサフルオロイソプロピリデン-2,2-ビス(シクロヘキス-4-イル)(即ち、 $-C_6H_{10}C(CF_3)_2C_6H_{10}-$ )、2-クロロメチルシクロヘキス-1-イル、3-ジフルオロメチレンシクロヘキス-1-イル、4-トリクロロメチルシクロヘキス-1-イルオキシ、4-ブロモジクロロメチルシクロヘキス-1-イルチオ、2-プロモエチルシクロペント-1-イル、2-プロモプロピルシクロヘキス-1-イルオキシ(例えば、 $C_6H_5CHBrCH_2C_6H_{10}O-$ )などがある。脂環式基のさらに他の例には、4-アリルオキシシクロヘキス-1-イル、4-アミノシクロヘキス-1-イル(即ち、 $H_2NC_6H_{10}-$ )、4-アミノカルボニルシクロペント-1-イル(即ち、 $NH_2COC_5H_8-$ )、4-アセチルオキシシクロヘキス-1-イル、2,2-ジシアノイソプロピリデンビス(シクロヘキス-4-イルオキシ)(即ち、 $-OC_6H_{10}C(CN)_2C_6H_{10}O-$ )、3-メチルシクロヘキス-1-イル、メチレンビス(シクロヘキス-4-イルオキシ)(即ち、 $-OC_6H_{10}CH_2C_6H_{10}O-$ )、1-エチルシクロブト-1-イル、シクロプロピルエチル、3-ホルミル-2-テトラヒドロフラニル、2-ヘキシル-5-テトラヒドロフラニル、ヘキサメチレン-1,6-ビス(シクロヘキス-4-イルオキシ)(即ち、 $-OC_6H_{10}(CH_2)_6C_6H_{10}O-$ )、4-ヒドロキシメチルシクロヘキス-1-イル(即ち、4- $H_2OCH_2C_6H_{10}-$ )、4-メルカプトメチルシクロヘキス-1-イル(即ち、4- $H_2SCH_2C_6H_{10}-$ )、4-メチルチオシクロヘキス-1-イル(即ち、4- $CH_3SC_6H_{10}-$ )、4-メトキシシクロヘキス-1-イル、2-メトキシカルボニルシクロヘキス-1-イルオキシ(2- $CH_3OCCOC_6H_{10}O-$ )、4-ニトロメチルシクロヘキス-1-イル(即ち、 $NO_2CH_2C_6H_{10}-$ )、3-トリメチルシリルシクロヘキス-1-イル、2-t-ブチルジメチルシリルシクロペント-1-イル、4-トリメトキシシリルエチルシクロヘキス-1-イル(例えば、 $(CH_3O)_3SiCH_2CH_2C_6H_{10}-$ )、4-ビニルシクロヘキセン-1-イル、ビニリデンビス(シクロヘキシル)などがある。「 $C_3 \sim C_{10}$ 脂環式基」という用語は、3以上で10以下の炭素原子を含む脂環式基を包含する。脂環式基2-テトラヒドロフラニル( $C_4H_7O-$ )は $C_4$ 脂環式基を代表する。シクロヘキシルメチル基( $C_6H_{11}CH_2-$ )は $C_7$ 脂環式基を代表する。

#### 【0025】

本明細書で使用する「脂肪族基」という用語は、環状でない線状又は枝分れ原子配列からなる原子価1以上の有機基をいう。脂肪族基は1以上の炭素原子を含むものと定義される。脂肪族基をなす原子配列は、窒素、硫黄、ケイ素、セレン及び酸素のようなヘテロ原子を含んでいてもよく、或いは炭素及び水素のみから構成されていてもよい。便宜上、本明細書での「脂肪族基」という用語は、「環状でない線状又は枝分れ原子配列」の一部として、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロアルキル基、共役ジエニル基、アルコール基、エーテル基、アルデヒド基、ケトン基、カルボン酸基、アシル基(例えば、エステルやアミドのようなカルボン酸誘導体)、アミン基、ニトロ基などの広範囲の官能基を含むものと定義される。例えば、4-メチルペント-1-イル基はメチル基を含む $C_6$ 脂肪族基であり、メチル基がアルキル基である官能基である。同様に、4-ニトロブト-1-イル基はニトロ基を含む $C_4$ 脂肪族基であり、ニトロ基が官能基である。脂肪族基は、同一のもの又は相異なるものであってよい1以上のハロゲン原子を含むハロアルキル基であり得る。ハロゲン原子には、例えば、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素がある。1以上のハロゲン原子を含む脂肪族基には、ハロゲン化アルキルであるトリフルオロメチル、ブロモジフルオロメチル、クロロジフルオロメチル、ヘキサフルオロイソプロピリデン、クロロメチル、ジフルオロビニリデン、トリクロロメチル、ブロモジクロロメチル、プロモエチル、2-プロモトリメチレン(例えば、 $-CH_2CHBrCH_2-$ )などがある。脂肪族基のさらに他の例には、アリル、アミノカルボニル(即ち、 $-CONH_2$ )、カルボニル、2,2-ジシアノイソプロピリデン(即ち、 $-CH_2C(CN)_2CH_2-$ )、メチル(即ち、 $-CH_3$ )、メチレン(即ち、 $-CH_2-$ )、エチル、エチレン、ホルミル(即

ち、 $-CHO$ ）、ヘキシル、ヘキサメチレン、ヒドロキシメチル（即ち、 $-CH_2OH$ ）、メルカプトメチル（即ち、 $-CH_2SH$ ）、メチルチオ（即ち、 $-SCH_3$ ）、メチルチオメチル（即ち、 $-CH_2SCH_3$ ）、メトキシ、メトキシカルボニル（即ち、 $CH_3OCO-$ ）、ニトロメチル（即ち、 $-CH_2NO_2$ ）、チオカルボニル、トリメチルシリル（即ち、 $(CH_3)_3Si-$ ）、*t*-ブチルジメチルシリル、3-トリメトキシシリルプロピル（即ち、 $(CH_3O)_3SiCH_2CH_2CH_2-$ ）、ビニル、ビニリデンなどがある。さらに他の例としては、 $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基は1以上で10以下の炭素原子を含む。メチル基（即ち、 $CH_3-$ ）は $C_1$ 脂肪族基の例である。デシル基（即ち、 $CH_3(CH_2)_9-$ ）は $C_{10}$ 脂肪族基の例である。

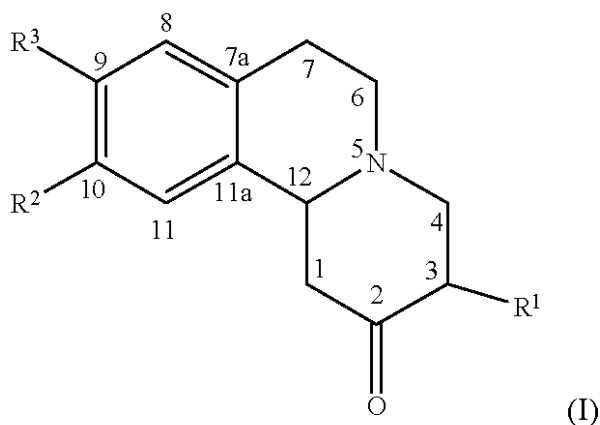
【0026】

10

上述の通り、一実施形態では、本発明は以下の構造 I を有する -フルオロアルキルテトラペナジン化合物を提供する。

【0027】

【化5】



20

(I)

30

【0028】

式中、 $R^1$ は $C_1 \sim C_{10}$ フッ素化脂肪族基であり、 $R^2$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基であり、 $R^3$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基である。

【0029】

式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)及び(VI)の化合物において、 $R^1$ は、好適には $C_{1-6}$ フルオロアルキル、 $C_{1-6}$ フルオロアルコキシ( $C_{1-6}$ アルキル)、 $C_{1-6}$ フルオロハロアルキル、 $C_{1-6}$ フルオロヒドロキシアルキル及び $C_{1-6}$ フルオロアルキルカルボニル( $C_{1-6}$ アルキル)から選択され、

$R^2$ 及び $R^3$ は、好適には水素、 $C_{1-6}$ アルキル及び $C_{1-6}$ アルコキシから独立に選択される。

40

【0030】

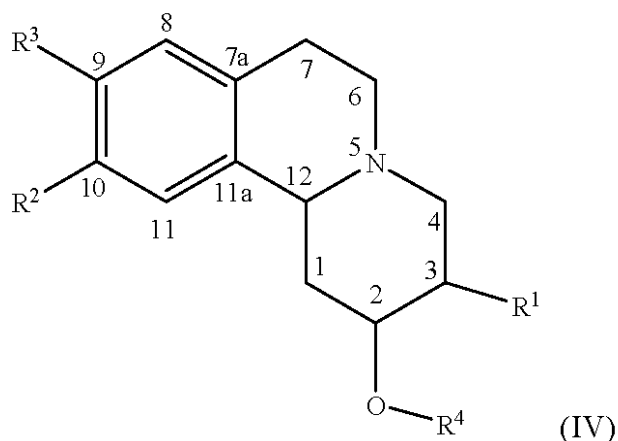
式(IV)の化合物の $R^4$ は、好適には水素、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、アミノカルボニル及び( $C_{1-6}$ アルキル)アミノカルボニルから選択される。本発明の一態様では、 $R^4$ は水素である。本発明の別の態様では、 $R^4$ は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基、 $C_3 \sim C_{10}$ 脂環式基又は $C_3 \sim C_{10}$ 芳香族基である。

【0031】

上述の通り、別の実施形態では、本発明は以下の構造IVを有する -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物を提供する。

【0032】

## 【化 6】



10

## 【 0 0 3 3 】

式中、 $R^1$ は $C_1 \sim C_{10}$ フッ素化脂肪族基であり、 $R^2$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基であり、 $R^3$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基であり、 $R^4$ は水素、 $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基、 $C_3 \sim C_{10}$ 脂環式基又は $C_3 \sim C_{10}$ 芳香族基である。

20

## 【 0 0 3 4 】

本発明によって提供される -フルオロアルキルテトラベナジン化合物 I 及びジヒドロテトラベナジン化合物 I V は、特にヒト患者における糖尿病活性と相互に関連すると考えられる 1 群のバイオマーカーであるタイプ 2 小胞モノアミン輸送体 (VMA T - 2) に対して高い親和性を有することが本明細書で示される。この系列の新規 -フルオロアルキルテトラベナジン化合物及びジヒドロテトラベナジン化合物においてはフッ素による置換が VMA T - 2 結合性に関して許容されるという発見により、本発明の化合物は VMA T - 2 バイオマーカーを標的化する検査においてポジトロン放出断層撮影法 (PET) 用イメージング剤として使用することが可能となる。

30

## 【 0 0 3 5 】

かくして一実施形態では、本発明は、フッ素 - 18 原子を含む一般構造 I の範囲内の放射性標識 -フルオロアルキルテトラベナジン化合物を提供する。別の実施形態では、本発明は、フッ素 - 18 原子を含む一般構造 I V の範囲内の放射性標識 -フルオロアルキルジヒドロテトラベナジン化合物を提供する。フッ素 - 18 標識 -フルオロアルキルテトラベナジン化合物 I 及び -フルオロアルキルジヒドロテトラベナジン化合物 I V は、例えば糖尿病に関連する病的状態に関してヒト患者のポジトロン放出断層撮影法 (PET) スクリーニングを行うためのイメージング剤として使用するのに適している。ポジトロン放出断層撮影法は、ヒトの健康にとって決定的に重要な医学イメージング技法となっている。

40

## 【 0 0 3 6 】

別の実施形態では、本発明は、安定なフッ素同位体であるフッ素 - 19 原子を含む一般構造 I 及び I V の範囲内の -フルオロアルキルテトラベナジン化合物及びジヒドロテトラベナジン化合物を提供する。フッ素 - 19 原子を含む -フルオロアルキル化合物は、標的バイオマーカー (例えば、VMA T - 2) に対して最適親和性を有する -フルオロアルキル化合物の同定を可能にする結合検査において有用である。VMA T - 2 のような標的バイオマーカーに対する所定のフッ素 - 19 含有 -フルオロアルキルテトラベナジン又はジヒドロテトラベナジン化合物の実質的な結合親和性は、対応するフッ素 - 18 含有 -フルオロアルキル化合物の PET イメージングにおける有用性の信頼できる予測指

50

標である。本明細書に開示される通り、 $\alpha$ -フルオロアルキルテトラペナジン化合物 I 及びジヒドロテトラペナジン化合物 I V は、バイオマーカー V M A T - 2 に対して実質的な結合親和性を示す。

#### 【 0 0 3 7 】

本明細書全体を通じて興味の焦点は主としてヒトの健康に向けられているものの、本発明によって提供される  $\alpha$ -フルオロアルキルテトラペナジン及びジヒドロテトラペナジン化合物は、ヒト及び動物の各種疾患の検査及び治療に際し、イメージング剤として、イメージング剤開発のためのプローブとして、及び治療剤として有用である。

#### 【 0 0 3 8 】

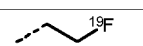
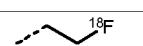
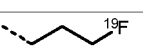
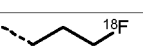


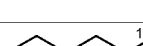

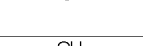
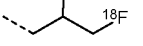
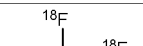
構造 I を有する  $\alpha$ -フルオロアルキルテトラペナジン化合物を以下の表 1 に例示する。

10

#### 【 0 0 3 9 】

#### 【 表 1 】

表 1 構造 I の  $\alpha$ -フルオロアルキルテトラペナジンの例

番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	環位置* 立体化学	
				RP-3	RP-12
1a		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	R/S	R/S
1b		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	R	R
1c		CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	R/S	R/S
1d		CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	S	S
1e		EtO	CH <sub>3</sub> O	S	R
1f		EtO	EtO	R	S
1g		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	R/S	R/S
1h		CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	R	R
1i		CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	R/S	R/S
1j		CH <sub>3</sub> O	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	R/S	R/S
1k		CH <sub>3</sub> O	H	R	R

20

30

\* RP-3 = 環位置-3, RP-12 = 環位置-12

40

#### 【 0 0 4 0 】

一般に、そして本明細書全体を通じ、ある構造に関する絶対又は相対立体化学は例えば構造 I に見られるように示されていないが、該構造はすべての可能な絶対及び相対立体化学配置を包含するものとする。即ち、構造 I は絶対又は相対立体化学が示されていない  $\alpha$ -フルオロアルキルテトラペナジン化合物を表している。したがって、構造 I は、環位置 3 及び 12 に R 配置及び S 配置の両方を有するラセミ化合物 1 a (表 1) を含む 1 群の  $\alpha$ -フルオロアルキルテトラペナジン化合物を表すものである。別の実施形態では、構造 I は、環位置 3 及び 12 に R 配置 (絶対立体化学) を有する  $\alpha$ -フルオロアルキルテトラペナジン化合物 1 b (表 1) を表している。さらに別の実施形態では、構造 I は、化合物 1

50

bとは逆の絶対立体化学を有する化合物1d(表1)を表している。本明細書の表1に示した個々の $\alpha$ -フルオロアルキルテトラペナジン化合物が一般構造Iの範囲内に含まれるテトラペナジン(TBZ)誘導体を例示していることは、当業者には容易に理解されよう。

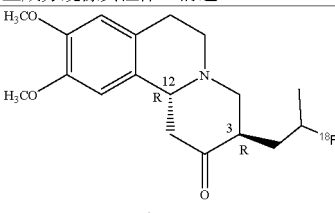
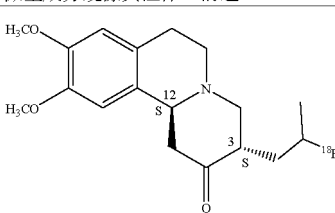
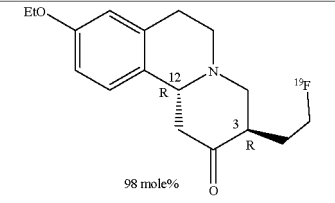
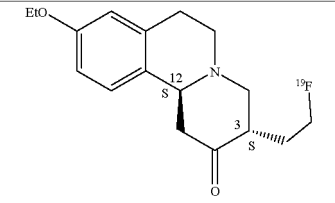
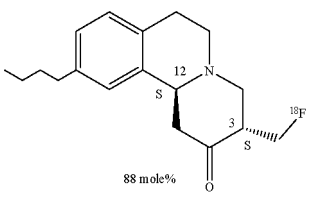
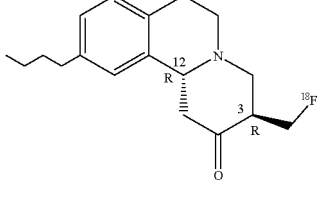
#### 【0041】

上述の通り、一実施形態では、本発明は、ラセミ混合物(例えば、化合物1a(表1))、単一の鏡像異性体(例えば、化合物1b(表1))、又は単一の主成分鏡像異性体について鏡像異性的に富化された組成物であり得る構造Iの $\alpha$ -フルオロアルキルテトラペナジン化合物を提供する。以下の表2の番号2a~2cは、主成分鏡像異性体及び1種以上の副成分鏡像異性体を含む $\alpha$ -フルオロアルキルテトラペナジン化合物Iを例示している。

#### 【0042】

##### 【表2】

表2 主成分鏡像異性体と1種以上の微量成分鏡像異性体を含む $\alpha$ -フルオロアルキルテトラペナジン化合物I

番号	主成分鏡像異性体の構造	微量成分鏡像異性体の構造
2a	 <p>95 mole%</p>	
2b	 <p>98 mole%</p>	
2c	 <p>88 mole%</p>	

#### 【0043】

表2において、 $\alpha$ -フルオロアルキルテトラペナジン組成物は主成分鏡像異性体(その構造は「主成分鏡像異性体の構造」欄に示されている)及び「副成分鏡像異性体」を含んでいる。表2に例示された $\alpha$ -フルオロアルキルテトラペナジン組成物では、主成分鏡像異性体のモル百分率が「モル%」として示されているが、これは組成物のすべての他の $\alpha$ -フルオロアルキルテトラペナジン成分の量に対する表示された構造の主成分鏡像異性体のモル百分率である。ここでの議論のためには、 $\alpha$ -フルオロアルキルテトラペナジンは一般構造Iの範囲内に含まれる任意の化合物である。番号2aは、95モル%の表示されたR,R主成分鏡像異性体及びそれより少ない量のS,S副成分鏡像異性体を含む $\alpha$ -フルオロアルキルテトラペナジン組成物を表している。番号2cは、88モル%の表示された構造のS,S主成分鏡像異性体及びそれより少ない量のR,R副成分鏡像異性体を含む $\alpha$ -フルオロアルキルテトラペナジン組成物を表している。本発明によって提供されるテトラペナジン組成物及びジヒドロテトラペナジン組成物が主成分鏡像異性体、副成分鏡像異性体、及び追加のテトラペナジン又はジヒドロテトラペナジンジアステレオマー成分を含み得ることは、当業者には容易に理解されよう。一実施形態では、本発明は、主成分鏡

10

20

30

40

50

像異性体及び関連ジアステレオマーを含む - フルオロアルキルテトラペナジン組成物を提供する。別の実施形態では、本発明は、主成分鏡像異性体を有しないジアステレオマー混合物である - フルオロアルキルテトラペナジン組成物を提供する。

【 0 0 4 4 】

一実施形態では、本発明は、構造 I で表される - フルオロアルキルテトラペナジン化合物であって、鏡像異性的に富化されていて環位置 1 2 に R 配置を有する鏡像異性体を 95 モルパーセント（モル %）以上含むものを提供する。

【 0 0 4 5 】

別の実施形態では、本発明は、構造 I で表される - フルオロアルキルテトラペナジン化合物であって、鏡像異性的に富化されていて環位置 3 に R 配置を有する鏡像異性体を 95 モルパーセント（モル %）以上含むものを提供する。

10

【 0 0 4 6 】

一実施形態では、本発明は、構造 I を有する - フルオロアルキルテトラペナジン化合物であって、環位置 3 のフッ素化脂肪族基（- R<sup>1</sup>）が環位置 1 2 の水素に対してシン配置を有するものを提供する。表 2 の番号 2 a ~ 2 c の主成分鏡像異性体は、環位置 3 のフッ素化脂肪族部分（- R<sup>1</sup>）が環位置 1 2 の水素に対してシン配置を有する - フルオロアルキルテトラペナジン化合物を例示している。

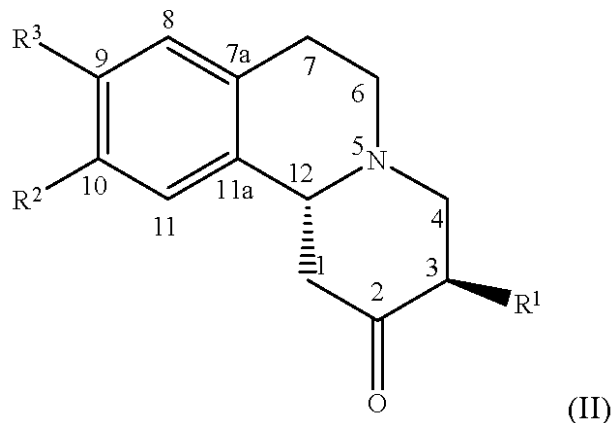
【 0 0 4 7 】

一実施形態では、本発明は、以下の構造 I I を有する主成分鏡像異性体を含んでなる鏡像異性的に富化された - フルオロアルキルテトラペナジン化合物を提供する。

20

【 0 0 4 8 】

【 化 7 】



30

【 0 0 4 9 】

式中、R<sup>1</sup>はC<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>フッ素化脂肪族基であり、R<sup>2</sup>は水素又はC<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>脂肪族基であり、R<sup>3</sup>は水素又はC<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>脂肪族基である。

【 0 0 5 0 】

40

構造 I I を有する主成分鏡像異性体を以下の表 3 に例示する。

【 0 0 5 1 】



【表 3】

表 3 構造 II の主成分鏡像異性体

番号	構造
3a	
3b	
3c	

10

20

## 【0052】

一実施形態では、本発明は、構造 II を有する鏡像異性体を 80 モル % 以上含む鏡像異性的に富化された -フルオロアルキルテトラペナジン化合物、例えば番号 3 a (表 3) の化合物を含む組成物であって、表示された R , R 鏡像異性体が組成物のすべての他の -フルオロアルキルテトラペナジン成分の量に対して 80 モル % 以上を占めるものを提供する。

30

## 【0053】

別の実施形態では、本発明は、構造 II を有する鏡像異性体を 95 モル % 以上含む鏡像異性的に富化された -フルオロアルキルテトラペナジン化合物、例えば番号 3 b (表 3) の化合物を含む -フルオロアルキルテトラペナジン組成物であって、表示された R , R 鏡像異性体が組成物のすべての他の -フルオロアルキルテトラペナジン成分の量に対して 95 モル % 以上を占めるものを提供する。

## 【0054】

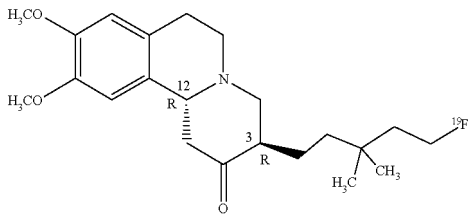
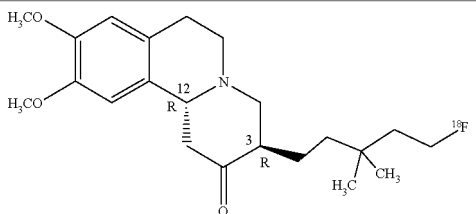
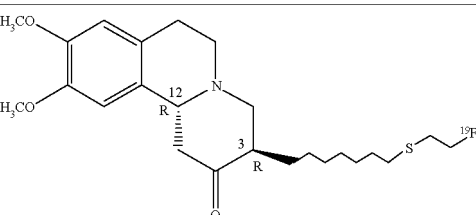
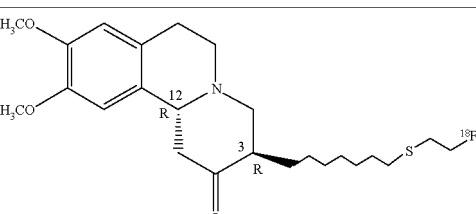
一実施形態では、本発明は、R<sup>1</sup>が C<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub> フッ素化脂肪族基でありかつ R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> がメトキシ基である構造 II を有する主成分鏡像異性体を含む鏡像異性的に富化された -フルオロアルキルテトラペナジン化合物を提供し、かかる化合物を以下の表 4 に例示する。

40

## 【0055】

## 【表 4】

表 4  $R^1$ が $C_5$ - $C_{10}$ フッ素化脂肪族基であり、 $R^2$ 及び $R^3$ がメトキシ基である構造IIの主成分鏡像異性体

番号	構造
4a	
4b	
4c	
4d	

10

20

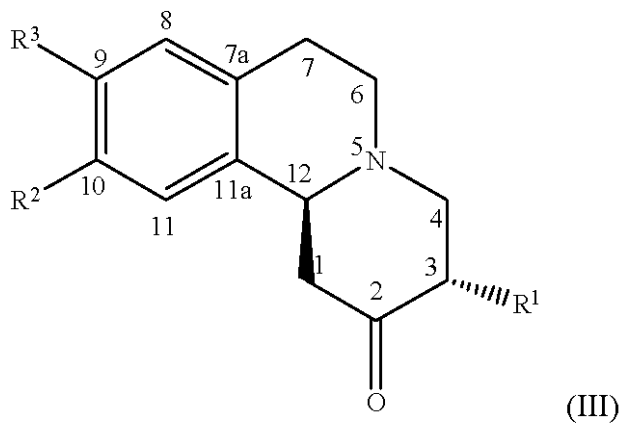
## 【0056】

30

一実施形態では、本発明は、以下の構造IIIを有する主成分鏡像異性体を含んでなる鏡像異性的に富化された - フルオロアルキル化合物を提供する。

## 【0057】

## 【化 8】



40

## 【0058】

式中、 $R^1$ は $C_1$ ~ $C_{10}$ フッ素化脂肪族基であり、 $R^2$ は水素又は $C_1$ ~ $C_{10}$ 脂肪族基であり

50

、 $R^3$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基である。

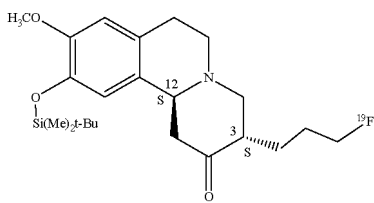
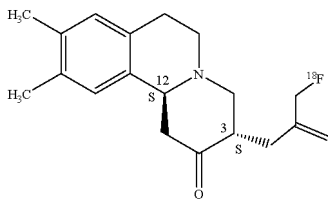
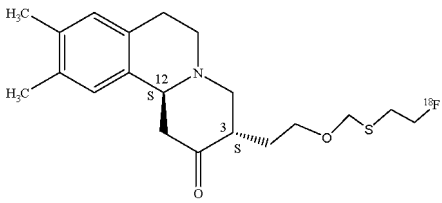
【0059】

構造ⅠⅠⅠを有する主成分鏡像異性体を以下の表5に例示する。

【0060】

【表5】

表5 構造ⅠⅠⅠの主成分鏡像異性体

番号	構造
5a	
5b	
5c	

10

20

【0061】

一実施形態では、本発明は、構造ⅠⅠⅠを有する鏡像異性体を80モル%以上含む鏡像異性的に富化された -フルオロアルキルテトラペナジン化合物、例えば番号5a(表5)の化合物を含む -フルオロアルキルテトラペナジン組成物であって、表示されたS, S鏡像異性体が組成物のすべての他の -フルオロアルキルテトラペナジン成分の量に対して80モル%以上を占めるものを提供する。別の実施形態では、本発明は、構造ⅠⅠⅠを有する鏡像異性体を95モル%以上含む鏡像異性的に富化された -フルオロアルキルテトラペナジン化合物、例えば番号5b(表5)の化合物を含む -フルオロアルキルテトラペナジン組成物であって、表示されたS, S鏡像異性体が組成物のすべての他の -フルオロアルキルテトラペナジン成分の量に対して95モル%以上を占めるものを提供する。

30

【0062】

別の実施形態では、本発明は、 $R^1$ が $C_5 \sim C_{10}$ フッ素化脂肪族基でありかつ $R^2$ 及び $R^3$ がメトキシ基である構造ⅠⅠⅠを有する主成分鏡像異性体を含む鏡像異性的に富化された -フルオロアルキル化合物を提供し、かかる化合物を以下の表6に例示する。

40

【0063】

【表 6】

表 6  $R^1$ が $C_5$ - $C_{10}$ フッ素化脂肪族基であり、 $R^2$ 及び $R^3$ がメトキシ基である構造IIIの主成分鏡像異性体

番号	構造
6a	
6b	
6c	
6d	

10

20

## 【0064】



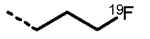
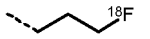
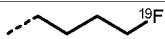
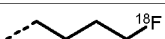
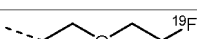
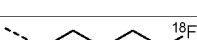
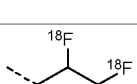
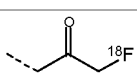
30

上述の通り、本発明は新規 -フルオロアルキルテトラペナジン化合物Ⅰ、新規 -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物Ⅴ、及び若干の実施形態ではこれらの混合物を提供する。構造Ⅴを有する -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物を以下の表 7 及び表 7 a に例示する。

## 【0065】

【表 7】

表 7  $R^4$ が水素である構造IVの $\alpha$ -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジンの例

番号	$R^1$	$R^2$	$R^3$	環位置 立体化学		
				RP-2	RP-3	RP-12
7a		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	R/S	R/S	R/S
7b		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	R	R	R
7c		CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	R/S	R/S	R/S
7d		CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	R/S*	R	R
7e		EtO	CH <sub>3</sub> O	R/S*	S	S
7f		EtO	EtO	S	S	S
7g		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	R/S	R/S	R/S
7h		CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	R	R	R
7i		CH <sub>3</sub> O	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	R/S	R/S	R/S
7j		CH <sub>3</sub> O	H	R/S	R/S	R

- 環位置-2 がエピマーであるジアステレオマー混合物

10

20

表 7a 構造 IV の  $\alpha$ -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジンの例

番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	環位置 ("RP") 立体化学		
					RP-2	RP-3	RP-12
7aa		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Ac	R/S	R/S	R/S
7ab		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Ac	R	R	R
7ac		CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	EtCO	R/S	R/S	R/S
7ad		CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H <sub>2</sub> NCO	R/S*	R	R
7ae		EtO	CH <sub>3</sub> O	H <sub>2</sub> NCO	R/S*	S	S
7af		EtO	EtO	H <sub>2</sub> NCO	S	S	S
7ag		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	BnHNCO	R/S	R/S	R/S
7ah		CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	MeHNCO	R	R	R
7ai		CH <sub>3</sub> O	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	iPrCO	R/S	R/S	R/S
7aj		CH <sub>3</sub> O	H	TMS**	R/S	R/S	R

\*環位置-2 がエピマーであるジアステレオマー混合物. \*\* トリメチルシリル

10

20

30

40

## 【 0 0 6 6 】

構造 I V は、環位置 2、3 及び 1 2 に R 配置及び S 配置の両方を有するラセミ化合物 7 a (表 7) を含む 1 群の  $\alpha$ -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物を表している。別の実施形態では、構造 I V は、環位置 2、3 及び 1 2 に R 配置 (絶対立体化学) を有する  $\alpha$ -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物 7 b (表 7) 又は化合物 7 a b (表 7 a) を表している。さらに別の実施形態では、構造 I V は、化合物 7 b とは逆の絶対立体化学を有する化合物 7 f (表 7) 又は化合物 7 a b とは逆の絶対立体化学を有する化合物 7 a f (表 7 a) を表している。本明細書の表 7 及び表 7 a に示した個々の  $\alpha$ -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物が一般構造 I V の範囲内に含まれるジヒドロテトラペナジン (DTBZ) 誘導体を例示していることは、当業者には容易に理解されよう。また、 $\alpha$ -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物 7 d、7 e、7 a d 及び 7 a e がジアステレオマー混合物を表すことも、当業者には容易に理解されよう。

## 【 0 0 6 7 】

上述の通り、一実施形態では、本発明は、ラセミ混合物 (例えば、化合物 7 a (表 7))、単一の鏡像異性体 (例えば、化合物 7 b (表 7))、又は単一の主成分鏡像異性体について鏡像異性的に富化された組成物であり得る構造 I V の  $\alpha$ -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物を提供する。以下の表 8 の番号 8 a ~ 8 c は、主成分鏡像異性体及び 1 種以上の副成分鏡像異性体を含む  $\alpha$ -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物 I V を例示している。

## 【 0 0 6 8 】

【表 8】

表 8 主成分鏡像異性体と1種以上の微量成分鏡像異性体を含む $\alpha$ -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物 IV

番号	主成分鏡像異性体の構造	微量成分鏡像異性体の構造
8a	<p>98 mole%</p>	
8b	<p>72 mole%</p>	
8c	<p>88 mole%</p>	
8d	<p>98 mole%</p>	

10

20

30

【0069】

8e	<p>72 mole%</p>	
8f	<p>88 mole%</p>	

40

【0070】

50

表 8 において、 $\text{--C}_6\text{F}_5$ -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン組成物は主成分鏡像異性体及び副成分鏡像異性体を含んでいる。表 8 に例示された  $\text{--C}_6\text{F}_5$ -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン組成物では、主成分鏡像異性体のモル百分率が「モル%」として示されているが、これは組成物のすべての他の  $\text{--C}_6\text{F}_5$ -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン成分の量に対する表示された構造の主成分鏡像異性体のモル百分率である。ここでの議論のためには、 $\text{--C}_6\text{F}_5$ -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジンは一般構造 I V の範囲内に含まれる任意の化合物である。番号 8 a 及び 8 d は、98 モル%の表示された R, R, R 主成分鏡像異性体及びそれより少ない量の S, S, S 副成分鏡像異性体を含む  $\text{--C}_6\text{F}_5$ -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン組成物を表している。番号 8 c 及び 8 f は、88 モル%の表示された構造の S, S, S 主成分鏡像異性体及びそれより少ない量の R, R, R 副成分鏡像異性体を含む  $\text{--C}_6\text{F}_5$ -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン組成物を表している。番号 8 b 及び 8 e は、主成分鏡像異性体として表示された R, S, R 鏡像異性体及び副成分の S, S, S 鏡像異性体を含む 1 対のジアステレオマーを表している。

10

20

30

40

50

#### 【0071】

一実施形態では、本発明は、構造 I V で表される  $\text{--C}_6\text{F}_5$ -フルオロジヒドロアルキルテトラペナジン化合物であって、鏡像異性的に富化されていて環位置 12 に R 配置を有する鏡像異性体を 95 モルパーセント（モル%）以上含むものを提供する。

#### 【0072】

別の実施形態では、本発明は、構造 I V で表される  $\text{--C}_6\text{F}_5$ -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物であって、鏡像異性的に富化されていて環位置 3 に R 配置を有する鏡像異性体を 95 モルパーセント（モル%）以上含むものを提供する。

#### 【0073】

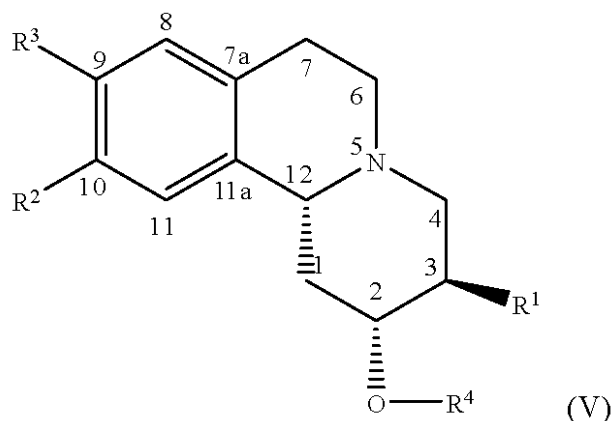
一実施形態では、本発明は、構造 I V を有する  $\text{--C}_6\text{F}_5$ -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物であって、環位置 3 のフッ素化脂肪族基（ $\text{--R}^1$ ）が環位置 12 の水素に対してシン配置を有するものを提供する。表 8 の番号 8 a ~ 8 f の主成分鏡像異性体は、環位置 3 のフッ素化脂肪族部分（ $\text{--R}^1$ ）が環位置 12 の水素に対してシン配置を有する  $\text{--C}_6\text{F}_5$ -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物を例示している。

#### 【0074】

一実施形態では、本発明は、以下の構造 V を有する主成分鏡像異性体を含んでなる鏡像異性的に富化された  $\text{--C}_6\text{F}_5$ -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物を提供する。

#### 【0075】

#### 【化 9】



#### 【0076】

式中、 $\text{R}^1$ は $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ フッ素化脂肪族基であり、 $\text{R}^2$ は水素又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ 脂肪族基であり、 $\text{R}^3$ は水素又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ 脂肪族基であり、 $\text{R}^4$ は水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ 脂肪族基、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ 脂環式基又は $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ 芳香族基である。



【 0 0 7 7 】

構造 V を有する主成分鏡像異性体を以下の表 9 に例示する。

【 0 0 7 8 】

【 表 9 】

表 9 構造 V の主成分鏡像異性体

番号	構造
9a	
9b	
9c	
9d	

10

20

30

【 0 0 7 9 】

9e	
9f	

40

【 0 0 8 0 】

50

一実施形態では、本発明は、構造Ⅴを有する鏡像異性体を 80 モル % 以上含む鏡像異性的に富化された -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物、例えば番号 9 a 及び 9 d (表 9) の化合物を含む組成物であって、表示された R, R, R 鏡像異性体が組成物のすべての他の -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン成分の量に対して 80 モル % 以上を占めるものを提供する。

【 0 0 8 1 】

別の実施形態では、本発明は、構造Ⅴを有する鏡像異性体を 95 モル % 以上含む鏡像異性的に富化された -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物、例えば番号 9 b 及び 9 e (表 9) の化合物を含む -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン組成物であって、表示された R, R, R 鏡像異性体が組成物のすべての他の -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン成分の量に対して 95 モル % 以上を占めるものを提供する。

10

【 0 0 8 2 】

一実施形態では、本発明は、R<sup>1</sup>が C<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub> フッ素化脂肪族基でありかつ R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> がメトキシ基である構造Ⅴを有する主成分鏡像異性体を含む鏡像異性的に富化された -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物を提供し、かかる化合物を以下の表 10 に例示する。

【 0 0 8 3 】

【 表 10 】

表 10 R<sup>1</sup>が C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> フッ素化脂肪族基であり、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> がメトキシ基である構造Ⅴの主成分鏡像異性体

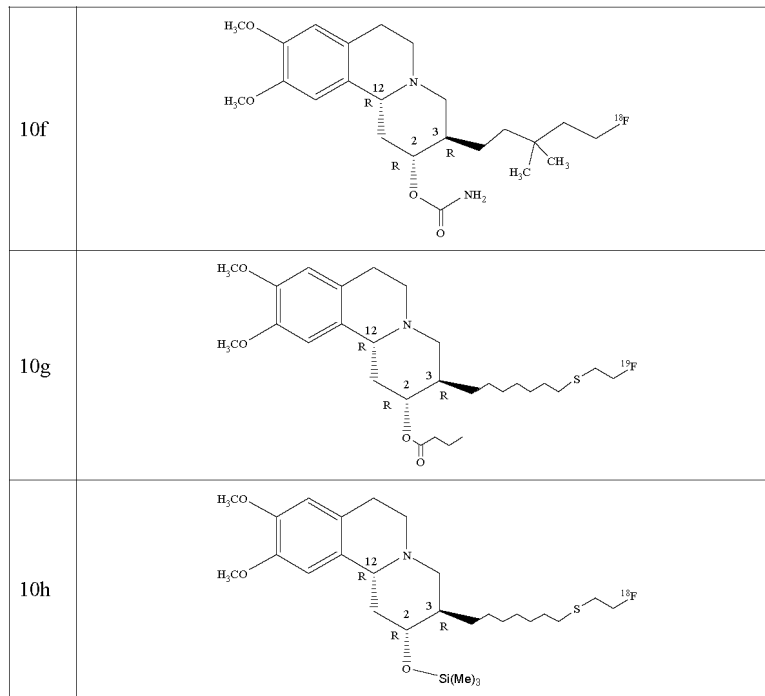
20

番号	構造
10a	
10b	
10c	
10d	
10e	

30

40

【 0 0 8 4 】



10

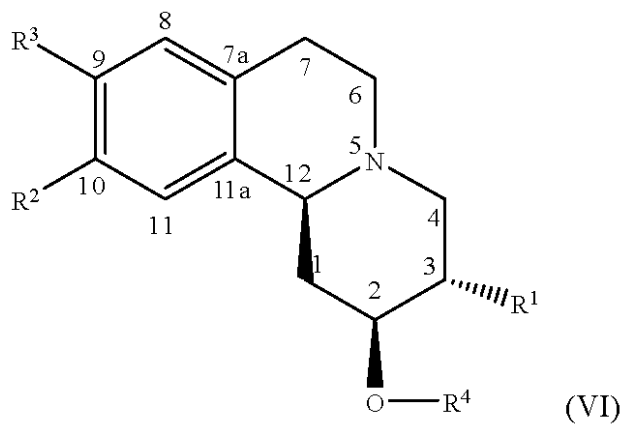
20

## 【 0 0 8 5 】

一実施形態では、本発明は、以下の構造ⅤⅠを有する主成分鏡像異性体を含んでなる鏡像異性的に富化された  $\alpha$ -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物を提供する。

## 【 0 0 8 6 】

## 【 化 1 0 】



30

## 【 0 0 8 7 】

式中、 $R^1$ は $C_1 \sim C_{10}$ フッ素化脂肪族基であり、 $R^2$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基であり、 $R^3$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基であり、 $R^4$ は水素、 $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基、 $C_3 \sim C_{10}$ 脂環式基又は $C_3 \sim C_{10}$ 芳香族基である。

40

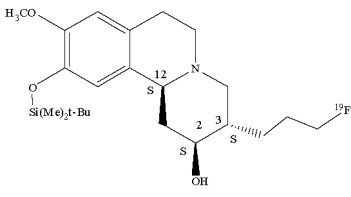
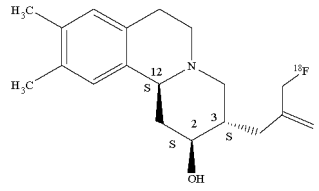
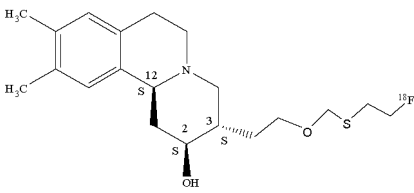
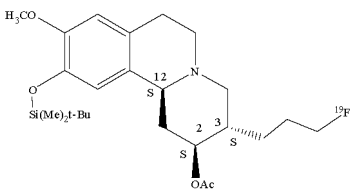
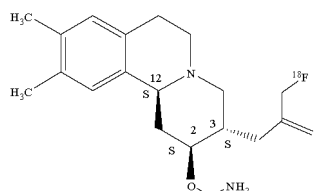
## 【 0 0 8 8 】

構造ⅤⅠを有する主成分鏡像異性体を以下の表 1 1 に例示する。

## 【 0 0 8 9 】

## 【表 1 1】

表 11 構造 VI の主成分鏡像異性体

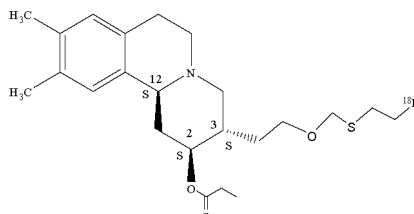
番号	構造
11a	
11b	
11c	
11d	
11e	

10

20

30

## 【0090】

11f	
-----	---

40

## 【0091】

一実施形態では、本発明は、構造VIを有する鏡像異性体を80モル%以上含む鏡像異性的に富化された -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物、例えば番号11a又は11d(表11)の化合物を含む -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン組成物であって、表示されたS,S,S鏡像異性体が組成物のすべての他の -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン成分の量に対して80モル%以上を占めるものを提供する。別の実施形態では、本発明は、構造VIを有する鏡像異性体を95モル%以上含む鏡像異性的に富化された -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物、例えば番号11b又は11e(表11)の化合物を含む -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン

50

組成物であって、表示された S , S , S 鏡像異性体が組成物のすべての他の -フルオロアルキルテトラペナジン成分の量に対して 95 モル % 以上を占めるものを提供する。

【 0 0 9 2 】

別の実施形態では、本発明は、 $R^1$ が  $C_5 \sim C_{10}$  フッ素化脂肪族基でありかつ  $R^2$  及び  $R^3$  がメトキシ基である構造 VI を有する主成分鏡像異性体を含む鏡像異性的に富化された -フルオロアルキル化合物を提供し、かかる化合物を以下の表 12 に例示する。

【 0 0 9 3 】

【 表 1 2 】

表 12  $R^1$ が  $C_5 \sim C_{10}$  フッ素化脂肪族基であり、 $R^2$  及び  $R^3$  がメトキシ基である構造 VI の主成分鏡像異性体

番号	構造
12a	
12b	
12c	
12d	
12e	

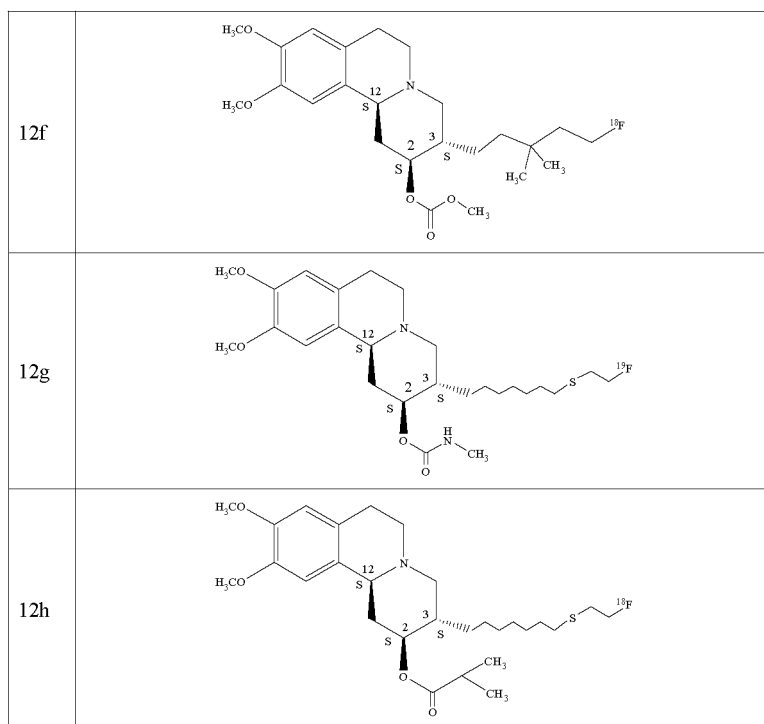
【 0 0 9 4 】

10

20

30

40



10

20

## 【 0 0 9 5 】

本発明によって提供される  $\alpha$ -フルオロアルキルテトラペナジン及びジヒドロテトラペナジン化合物は、本明細書で時には総称的に「 $\alpha$ -フルオロアルキル化合物」といわれる。当業者には自明の通り、「 $\alpha$ -フルオロアルキル」という用語は構造 I ~ V I の R<sup>1</sup>基を意味するが、これは C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> 脂肪族基を表し、「アルキル」という用語の通常の意味に限定されない。かくして、「 $\alpha$ -フルオロアルキルテトラペナジン」という用語は本明細書では便宜的に広義で使用され、環位置 3 に C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> フッ素化脂肪族基を含むテトラペナジン化合物を意味する。同様に、 $\alpha$ -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジンは、環位置 3 に C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> フッ素化脂肪族基を含むジヒドロテトラペナジン化合物をいう。

30

## 【 0 0 9 6 】

後記に実証される通り、式 ( I )、( I I )、( I I I )、( I V )、( V ) 及び ( V I ) のフッ素 - 1 8 標識化合物は、V M A T - 2 バイオマーカーに対する P E T イメージング剤として有用である。したがって、本発明のさらに他の態様に従えば、被験体における V M A T - 2 の検出方法であって、

( i ) 上記に定義したような式 ( I )、( I I )、( I I I )、( I V )、( V ) 又は ( V I ) のフッ素 - 1 8 標識化合物或いはその塩を前記被験体に投与する段階、及び  
( i i ) インビボ P E T イメージングによって前記フッ素 - 1 8 標識化合物の取込みを検出する段階

を含んでなる方法が提供される。

40

## 【 0 0 9 7 】

かかる方法は、例えば 細胞塊を測定する方法を提供することにより、V M A T - 2 関連疾患の診断及び臨床研究において有用性を有する情報及びデータを提供する。被験体は、V M A T - 2 関連疾患を有するか又はそれが疑われる哺乳動物、最も好適にはヒトである。別の態様では、上記に定義したような式 ( I )、( I I )、( I I I )、( I V )、( V ) 又は ( V I ) の化合物或いはその塩はまた、例えば臨床研究目的のため、健常なヒト志願者において V M A T - 2 をイメージングするためにも使用できる。V M A T - 2 のイメージングは定量的に実施できる結果、V M A T - 2 の量又はその量の変化を測定して疾患を診断し又はその進行を追跡することができる。別法として、V M A T - 2 のイメージングは V M A T - 2 の位置を探索するためにも使用できる。

50

## 【0098】

「VMA T - 2 関連疾患」という用語は、ハンチントン病、パーキンソン病又は精神分裂病のような脳のVMA T - 2 関連疾患、或いはインスリノーマや他の神経内分泌腫瘍を含む細胞関連疾患又は糖尿病（例えば、1型糖尿病、2型糖尿病若しくは症状発現前の1型糖尿病）のような膵臓のVMA T - 2 関連疾患を意味する。本発明の一態様では、VMA T - 2 関連疾患は糖尿病である。本発明の別の態様では、VMA T - 2 関連疾患は精神分裂病である。

## 【0099】

したがって、VMA T - 2 関連疾患のインビボPET診断又はイメージングのための放射性医薬品の製造における、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)又は(VI)のフッ素-18標識化合物或いはその塩の使用がさらに提供される。別の態様では、VMA T - 2 関連疾患のインビボPET診断又はイメージングで使用するための、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)又は(VI)のフッ素-18標識化合物或いはその塩が提供される。

## 【0100】

さらに他の態様では、被験体（好ましくはヒト）におけるVMA T - 2 関連疾患のインビボ診断又はイメージング方法であって、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)又は(VI)のフッ素-18標識化合物或いはその塩を投与する段階、及びインビボPETイメージング技法によって前記化合物の取込みを検出する段階を含んでなる方法が提供される。本方法は、特に糖尿病のインビボ診断又はイメージングのために好ましい。本発明の一態様では、本方法は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)又は(VI)のフッ素-18標識化合物或いはその塩を予め投与した被験体（好ましくはヒト）において、インビボPETイメージング技法によって前記化合物の取込みを検出する段階を含んでいる。

## 【0101】

本発明はさらに、VMA T - 2 関連疾患に対処するための薬物による被験体（好ましくはヒト）の治療効果をモニターする方法であって、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)又は(VI)のフッ素-18標識化合物或いはその塩を前記被験体に投与する段階及びインビボPETイメージング技法によって前記化合物の取込みを検出する段階を含んでなり、前記投与及び検出は任意ではあるが好ましくは（例えば前記薬物による治療前、治療中及び治療後に）繰り返して実施される方法を提供する。

## 【0102】

式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)又は(VI)の化合物或いはその塩は、好ましくは、インビボで使用するために前記化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含んでなる医薬製剤として投与され、したがってかかる製剤は本発明のさらに他の態様をなす。「医薬製剤」とは、本発明では、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)又は(VI)の化合物或いはその塩の有効量を哺乳動物（好適にはヒト）への投与に適した形態を含んでなる製剤として定義される。「薬学的に許容される賦形剤」は、好適には、製剤が生理学的に認容され得るようにして（即ち、毒性又は耐え難い不快感なしに哺乳動物体に投与できるようにして）式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)又は(VI)の化合物或いはその塩を懸濁又は溶解できる流体（特に液体）である。薬学的に許容される賦形剤は、好適には、無菌のパイロジェンフリー注射用水、（有利には注射用の最終製剤が等張性になるように平衡させ得る）食塩水のような水溶液、或いは1種以上の張度調整物質（例えば、血漿陽イオンと生体適合性対イオンとの塩）、糖（例えば、グルコース又はスクロース）、糖アルコール（例えば、ソルビトール又はマンニトール）、グリコール（例えば、グリセロール）又は他の非イオン性ポリオール物質（例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなど）の水溶液のような注射可能なキャリアー液体である。好ましくは、薬学的に許容される賦形剤はパイロジェンフリー注射用水又は等張食塩水である。

## 【0103】

医薬製剤は、抗菌保存剤、pH調整剤、充填剤、安定剤又は重量オスモル濃度調整剤のような追加賦形剤を任意に含むことができる。「抗菌保存剤」という用語は、潜在的に有害な微生物（例えば、細菌、酵母又はかび）の増殖を阻止する薬剤を意味する。抗菌保存剤はまた、使用する用量に応じて多少の殺菌性を示すこともある。本発明の抗菌保存剤の主な役割は、医薬製剤中におけるこのような微生物の増殖を阻止することである。しかし、抗菌保存剤は、任意には投与に先立って前記医薬製剤を調製するために使用されるキットの1種以上の成分における潜在的に有害な微生物の増殖を阻止するためにも使用できる。好適な抗菌保存剤には、パラベン類（即ち、メチル、エチル、プロピル又はブチルパラベン或いはこれらの混合物）、ベンジルアルコール、フェノール、クレゾール、セトリミド及びチオメルサルがある。好ましい抗菌保存剤はパラベン類である。

10

#### 【0104】

「pH調整剤」という用語は、医薬製剤のpHがヒト又は哺乳動物への投与のために許容し得る範囲（およそpH4.0～10.5）内にあることを保証するために有用な化合物又は化合物の混合物を意味する。好適なかかるpH調整剤には、トリシン、リン酸塩又はTRIS〔即ち、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン〕のような薬学的に許容される緩衝剤、及び炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム又はこれらの混合物のような薬学的に許容される塩基がある。医薬製剤をキットの形態で使用する場合には、pH調整剤を任意には独立のバイアル又は容器に入れて供給することができ、その結果としてキットのユーザーは多段操作の一部としてpHを調整することができる。

20

#### 【0105】

「充填剤」という用語は、製造及び凍結乾燥中における材料の取扱いを容易にすることができる薬学的に許容される増量剤を意味する。好適な充填剤には、塩化ナトリウムのような無機塩、及びスクロース、マルトース、マンニトール又はトレハロースのような水溶性糖又は糖アルコールがある。

#### 【0106】

本発明の医薬製剤は、通例、注射器又はカニューレによる溶液の追加及び抜取りを許しながら、無菌健全性及び/又は放射能安全性の維持、さらに任意には不活性ヘッドスペースガス（例えば、窒素又はアルゴン）の維持を可能にする密封容器からなる適当なバイアル又は容器に入れた状態で供給される。好ましいかかる容器は、気密クロージャーを（通例はアルミニウムからなる）オーバーシールと共にクリンプ加工した隔膜封止バイアルである。クロージャーは、無菌健全性を維持しながら皮下注射針による1回又は数回の穿刺に適したもの（例えば、クリンプ加工した隔膜封止クロージャー）である。かかる容器は、（例えば、ヘッドスペースガスの変更又は溶液のガス抜きのために）所望される場合にはクロージャーが真空中に耐え得ると共に、酸素又は水蒸気のような外部大気ガスの侵入を許すことなしに減圧のような圧力変化にも耐え得るという追加の利点を有している。

30

#### 【0107】

好ましい複数用量容器は、複数の患者用量を含む（例えば、容積10～30cm<sup>3</sup>の）単一のバルクバイアルからなり、したがって臨床状況に合わせて製剤の実用寿命中に様々な時間間隔で1回分の患者用量を臨床グレードの注射器に抜き取ることができる。予備充填注射器は1回分のヒト用量又は「単位用量」を含むように設計され、したがって好ましくは臨床用に適した使い捨て注射器又は他の注射器である。本発明の医薬製剤は、好ましくは1人の患者用に適した用量を有し、上述したような適当な注射器又は容器に入れて供給される。

40

#### 【0108】

本発明の医薬製剤は、無菌製造条件下で（即ち、クリーンルーム内で）製造して所望の無菌で非発熱性の製品を得ることができる。基本構成部分、特に賦形剤及び医薬製剤に接触する装置部品（例えば、バイアル）は無菌であることが好ましい。医薬製剤の成分は、無菌濾過或いは（例えば、線照射、オートクレーブ処理、乾熱又は（例えば、エチレンオキシドによる）化学処理を用いる）終末滅菌をはじめとする、当技術分野で公知の方法によって滅菌できる。一部の成分を予め滅菌しておけば、最小数の操作を実施すれば済む

50



ので好ましい。しかし、予防策として、医薬製剤の製造における最終段階として少なくとも無菌濾過段階を含めることが好ましい。

【 0 1 0 9 】

式 ( I )、( I I )、( I I I )、( I V )、( V ) 又は ( V I ) の化合物或いはその塩の「有効量」とは、インビボ P E T イメージングでの使用又は治療での使用のために有効な量を意味し、投与すべき正確な化合物、被験体又は患者の体重、及び当技術分野の熟練した医師にとって自明な他の変量に応じて変動する。本発明のフッ素 - 1 8 標識化合物は、P E T イメージングのためには、所望の信号を生み出すのに十分な量で被験体に投与すればよい。通常、体重 7 0 k g 当たり 0 . 0 1 ~ 1 0 0 m C i、好ましくは 0 . 1 ~ 5 0 m C i の典型的な放射性核種投与量で十分であろう。

10

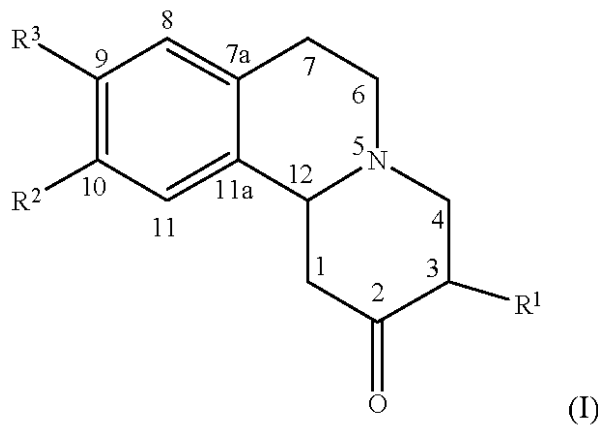
【 0 1 1 0 】

上述の通り、本発明によって提供される - フルオロアルキルテトラペナジン及びジヒドロテトラペナジン化合物 I、I I、I I I、I V、V 及び V I は、フッ素化脂肪族部分 - R<sup>1</sup> にフッ素 - 1 8 原子を含み得る。様々な実施形態において、フッ素 - 1 8 原子を含むかかる - フルオロアルキル化合物は P E T イメージング剤として有用である。かくして一実施形態では、本発明は、以下の構造 I を有する - フルオロアルキルテトラペナジン化合物を含んでなる P E T イメージング剤を提供する。

【 0 1 1 1 】

【 化 1 1 】

20



30

【 0 1 1 2 】

式中、R<sup>1</sup> は 1 以上のフッ素 - 1 8 原子を含む C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> フッ素化脂肪族基であり、R<sup>2</sup> は水素又は C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> 脂肪族基であり、R<sup>3</sup> は水素又は C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> 脂肪族基である。

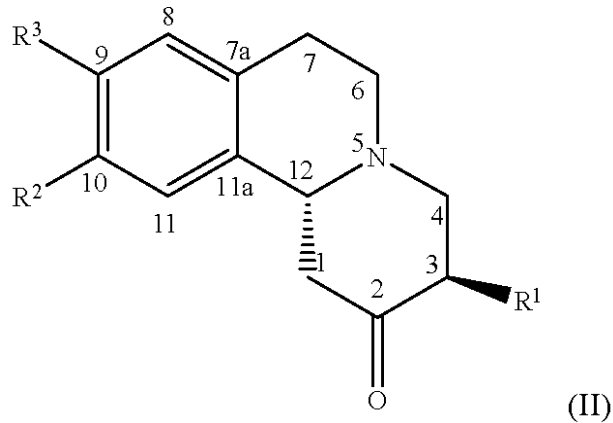
【 0 1 1 3 】

別の実施形態では、本発明は、以下の構造 I I を有する主成分鏡像異性体を含む鏡像異性的に富化された - フルオロアルキルテトラペナジン化合物を含んでなる P E T イメージング剤を提供する。

40

【 0 1 1 4 】

## 【化 1 2】



10

## 【 0 1 1 5】

式中、 $R^1$ は1以上のフッ素 - 18原子を含む $C_1 \sim C_{10}$ フッ素化脂肪族基であり、 $R^2$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基であり、 $R^3$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基である。

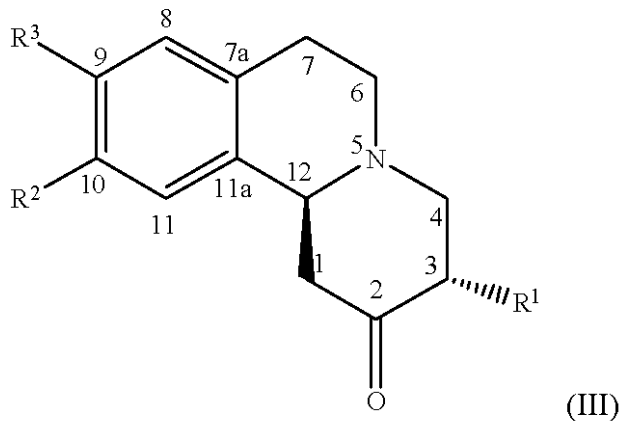
## 【 0 1 1 6】

さらに別の実施形態では、本発明は、以下の構造IIIを有する主成分鏡像異性体を含む鏡像異性的に富化された - フルオロアルキルテトラペナジン化合物を含んでなるPETイメージング剤を提供する。

20

## 【 0 1 1 7】

## 【化 1 3】



30

## 【 0 1 1 8】

式中、 $R^1$ は1以上のフッ素 - 18原子を含む $C_1 \sim C_{10}$ フッ素化脂肪族基であり、 $R^2$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基であり、 $R^3$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基である。

40

## 【 0 1 1 9】

別の実施形態では、本発明は、 $R^1$ が1以上のフッ素 - 18原子を含む $C_5 \sim C_{10}$ フルオロ脂肪族基でありかつ $R^2$ 及び $R^3$ がメトキシ基である構造Iを有する鏡像異性的に富化された - フルオロアルキルテトラペナジン化合物を含んでなるPETイメージング剤を提供する。

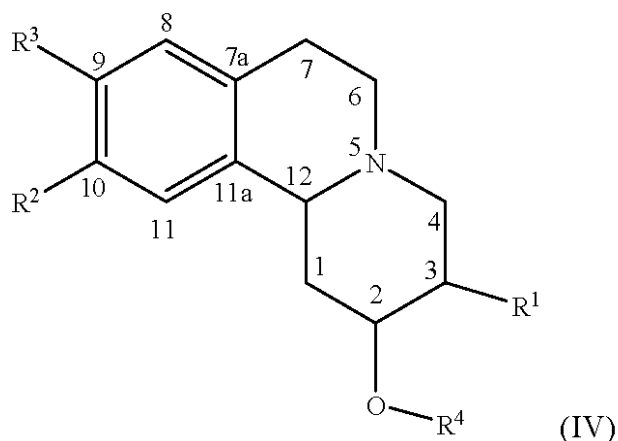
## 【 0 1 2 0】

一実施形態では、本発明は、以下の構造IVを有する - フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物を含んでなるPETイメージング剤を提供する。

## 【 0 1 2 1】

50

## 【化 1 4】



10

## 【 0 1 2 2】

式中、 $R^1$ は1以上のフッ素 - 18原子を含む $C_1 \sim C_{10}$ フッ素化脂肪族基であり、 $R^2$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基であり、 $R^3$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基であり、 $R^4$ は水素、 $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基、 $C_3 \sim C_{10}$ 脂環式基又は $C_3 \sim C_{10}$ 芳香族基である。

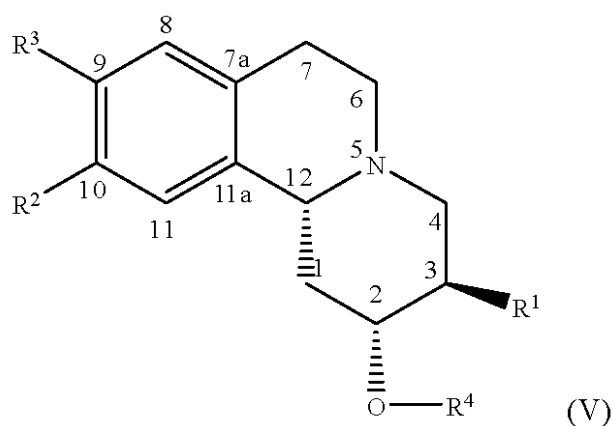
20

## 【 0 1 2 3】

別の実施形態では、本発明は、以下の構造Vを有する主成分鏡像異性体を含む鏡像異性的に富化された - フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物を含んでなるPETイメージング剤を提供する。

## 【 0 1 2 4】

## 【化 1 5】



30

40

## 【 0 1 2 5】

式中、 $R^1$ は1以上のフッ素 - 18原子を含む $C_1 \sim C_{10}$ フッ素化脂肪族基であり、 $R^2$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基であり、 $R^3$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基であり、 $R^4$ は水素、 $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基、 $C_3 \sim C_{10}$ 脂環式基又は $C_3 \sim C_{10}$ 芳香族基である。

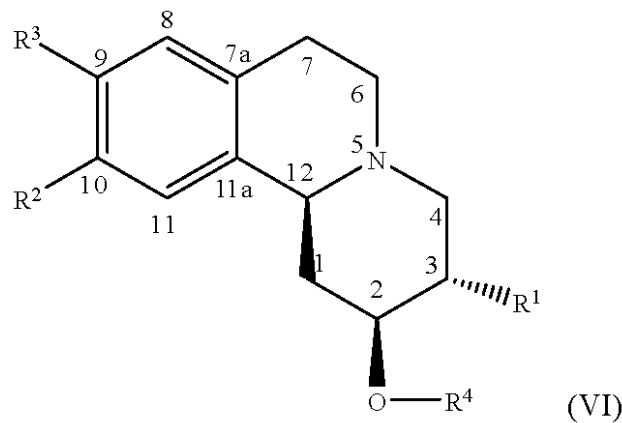
## 【 0 1 2 6】

さらに別の実施形態では、本発明は、以下の構造VIを有する主成分鏡像異性体を含む鏡像異性的に富化された - フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物を含んでなるPETイメージング剤を提供する。

50

【 0 1 2 7 】

【 化 1 6 】



10

【 0 1 2 8 】

式中、 $R^1$ は1以上のフッ素 - 18 原子を含む  $C_1 \sim C_{10}$  フッ素化脂肪族基であり、 $R^2$ は水素又は  $C_1 \sim C_{10}$  脂肪族基であり、 $R^3$ は水素又は  $C_1 \sim C_{10}$  脂肪族基であり、 $R^4$ は水素、 $C_1 \sim C_{10}$  脂肪族基、 $C_3 \sim C_{10}$  脂環式基又は  $C_3 \sim C_{10}$  芳香族基である。

20

【 0 1 2 9 】

別の実施形態では、本発明は、 $R^1$ が1以上のフッ素 - 18 原子を含む  $C_5 \sim C_{10}$  フルオロ脂肪族基でありかつ  $R^2$ 及び  $R^3$ がメトキシ基である構造 I V を有する鏡像異性的に富化された - フルオロアルキルジヒドロテトラベナジン化合物を含んでなる PET イメージング剤を提供する。

【 0 1 3 0 】

本明細書で使用する「PET イメージング剤」という用語は、フッ素 - 18 標識 - フルオロアルキルテトラベナジン又はジヒドロテトラベナジン化合物を含む組成物であって、PET スキャンを実施するため患者に投与できる組成物をいう。通例、イメージング剤は、PET スキャンを行うのに十分な量のフッ素 - 18 標識 - フルオロアルキルテトラベナジン又はジヒドロテトラベナジン化合物を含む水性製剤の形態で患者に投与される。通例、患者に投与されるフッ素 - 18 標識 - フルオロアルキルテトラベナジン又はジヒドロテトラベナジン化合物の量は、フッ素 - 18 標識 - フルオロアルキル化合物の重量としてナノグラムのオーダーに相当している。患者に投与される PET イメージング剤に存在する非放射性フッ素 - 19 含有 - フルオロアルキル化合物の相対量に関しては、PET イメージング剤は通例約 0.01 ~ 約 10 % の範囲内の比放射能を有している。一実施形態では、PET イメージング剤は約 0.01 ~ 約 5 % の範囲内の比放射能を有している。別の実施形態では、PET イメージング剤は約 0.01 ~ 約 1 % の範囲内の比放射能を有している。

30

【 0 1 3 1 】

フッ素 - 18 標識 - フルオロアルキルテトラベナジン又はジヒドロテトラベナジン化合物を含む水性製剤は、通例は静脈内に投与され、水中への PET イメージング剤の分散を促進する各種薬剤を含み得る。一実施形態では、PET イメージング剤は、エタノール及びフッ素 - 18 標識 - フルオロアルキル化合物を含む水性製剤として患者に投与できる。別の実施形態では、PET イメージング剤は、デキストロース及びフッ素 - 18 標識 - フルオロアルキル化合物を含む水性製剤として患者に投与できる。さらに別の実施形態では、PET イメージング剤は、食塩水及びフッ素 - 18 標識 - フルオロアルキル化合物を含む水性製剤として患者に投与できる。かかる製剤は、上述したようなさらに他の賦形剤を任意に含み得る。かかる賦形剤には、さらに典型的には、緩衝剤、薬学的に許容される可溶化剤（例えば、シクロデキストリン或いはプルロニック (Pluronic) )

40

50

、ツイーン（Tween）又はリン脂質のような界面活性剤）及び薬学的に許容される安定剤又は酸化防止剤（例えば、アスコルビン酸、ゲンチシン酸又はp-アミノ安息香酸）のような1種以上の賦形剤が含まれる。

【0132】

一実施形態では、本発明は、-フルオロアルキルテトラペナジン化合物I及び-フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物IVの両方を含んでなるPETイメージング剤を提供する。

【0133】

PETイメージング剤として、及びPETイメージング剤として使用するための所定-フルオロアルキル化合物の適性を判定するためのプローブとして有用であることに加え、本発明によって提供される-フルオロアルキル化合物は、精神分裂病及びハンチントン病のような疾患の治療において治療学的有用性を有すると考えられる。かくして一実施形態では、本発明は、患者における病的状態を治療するのに有用な、構造Iを有する-フルオロアルキルテトラペナジン化合物を提供する。別の実施形態では、本発明は、患者における病的状態を治療するのに有用な、構造IVを有する-フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物を提供する。様々な他の実施形態では、本発明は、患者における病的状態を治療するのに有用な、鏡像異性的に富化された-フルオロアルキルテトラペナジン又はジヒドロテトラペナジン化合物II、III、V及びVI（並びにこれらの混合物）を提供する。通例、所定の用量で患者に投与される-フルオロアルキル化合物の量はミリグラムのオーダーである。

10

20

【0134】

一般構造I又は一般構造IVの範囲内にある-フルオロアルキル化合物のような-フルオロアルキル化合物が、各種の条件下で、PETイメージング剤として、イメージング剤の発見及び開発のためのプローブとして、及び/又は治療剤として有用な塩を形成し得ることは当業者にとって容易に理解されよう。したがって、本発明は新規で有用な-フルオロアルキル化合物のホスト及びその塩を提供する。

【0135】

本発明に係る好適な塩には、(i) 鉱酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸及び硫酸）から導かれるもの並びに有機酸（例えば、酒石酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸、安息香酸、グリコール酸、グルコン酸、コハク酸、メタンスルホン酸及びp-トルエンスルホン酸）から導かれるもののような、生理学的に許容される酸付加塩、並びに(ii) アンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩及びカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩及びマグネシウム塩）、有機塩基（例えば、トリエタノールアミン、N-メチル-D-グルカミン、ピペリジン、ピリジン、ピペラジン及びモルホリン）との塩、及びアミノ酸（例えば、アルギニン及びリシン）との塩のような、生理学的に許容される塩基塩がある。例えば、特定の一実施形態では、本発明は新規-フルオロアルキル化合物の塩酸塩、例えば表6の番号6a又は表10の番号10eの化合物の塩酸塩を提供する。

30

【0136】

本発明のさらに他の態様では、医学で使用するための、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)又は(VI)の化合物或いはその塩が提供される。

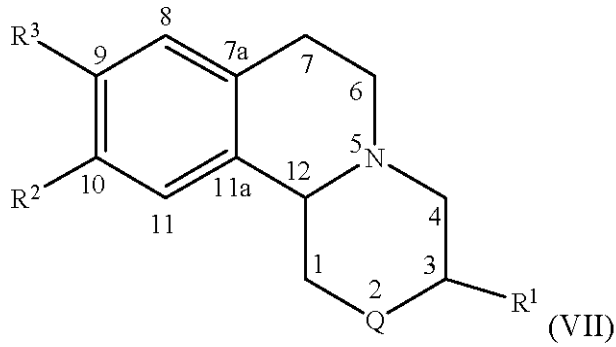
40

【0137】

本発明の-フルオロアルキルテトラペナジン及びジヒドロテトラペナジン化合物は、本明細書の実験セクションに示されるものをはじめとする各種の方法によって製造できる。一実施形態では、-フルオロアルキルテトラペナジン化合物は、求核性フッ化物イオン又は求電子性フッ素化剤と以下の構造VIIを有する親フッ素性テトラペナジン化合物との反応によって製造される。

【0138】

## 【化 17】



10

## 【0139】

式中、Qはカルボニル基、保護カルボニル基、ヒドロキシメチン基又は保護ヒドロキシメチン基であり、 $R^1$ は求核性フッ化物イオン又は求電子性フッ素化剤と反応し得る1以上の官能基を含む $C_1 \sim C_{20}$ 脂肪族基、 $C_2 \sim C_{20}$ 脂環式基又は $C_2 \sim C_{20}$ 芳香族基であり、 $R^2$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基であり、 $R^3$ は水素又は $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基である。Qがカルボニル基、保護カルボニル基又はヒドロキシメチン基である場合、本発明の $\beta$ -フルオロアルキルジヒドロテトラベナジン化合物への到達には、化合物IVと求核性フッ化物イオン又は求電子性フッ素化剤との反応後に追加の化学変換（例えば、アセチル化）が必要となることがある。

20

## 【0140】

式(VII)の化合物並びに後記の式(VIII)及び(IX)において、 $R^1$ は、好適には以下のに一層詳しく定義される通りであり、 $R^2$ 及び $R^3$ は、好適には各々独立に水素、 $C_{1-6}$ アルキル及び $C_{1-6}$ アルコキシから選択され、Qは、好適にはQ基の例として表13に示した基から選択される。

## 【0141】

かくして一実施形態では、本発明は構造VIIを有する親フッ素性テトラベナジン化合物を提供する。構造VIIを有する親フッ素性テトラベナジン化合物を以下の表13に例示する。

30

## 【0142】

【表 1 3】

表 13 構造 VII の親フッ素性テトラペナジン化合物の例

番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Q	環位置 (“RP”) 立体化学		
					RP-2	RP-3	RP-12
13a		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		R/S	R/S	R/S
13b		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		R	R	R
13c		CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O		---	R/S	R/S
13d		CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O		R	R	R
13e		EtO	CH <sub>3</sub> O		---	S	S
13f		EtO	EtO		S	S	S
13g		CH <sub>3</sub> C H <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>		R/S	R/S	R/S
13h		CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O		R	R	R
13i		CH <sub>3</sub> O	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		R/S	R/S	R/S
13j		CH <sub>3</sub> O	H		R/S	R/S	R
13k		CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O		R	R	R
13l		CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O		---	S	S

10

20

30

40

50

## 【 0 1 4 3 】

一般構造 VII に規定されている通り、本発明の化合物を製造するために使用できる親フッ素性テトラペナジン及びジヒドロテトラペナジン化合物には、正式にテトラペナジン化合物である化合物（即ち、例えば表 1 3 の番号 1 3 c 及び 1 3 e のように Q がカルボニル基である化合物）、環位置 2 に遊離ヒドロキシル基を有するジヒドロテトラペナジン化合物である化合物（即ち、例えば表 1 3 の番号 1 3 b のように Q がヒドロキシメチン基である化合物）、「保護」テトラペナジン化合物（即ち、Q が保護カルボニル基であり、例えば本明細書の実施例 4 のテトラペナジンケタールトシレート 3 3 に見られるように Q がエチレンケタール基である化合物）、並びに「保護」ジヒドロテトラペナジン化合物（即ち、Q が保護ヒドロキシメチン基であり、例えば表 1 3 の番号 1 3 a 及び本明細書の実施例 5 のトシレート 3 4 のように Q が CHOTHP 基である化合物）がある。したがって、「保護カルボニル基」という用語はカルボニル基等価物、通常はケタール基、チオケタール基又はジチオケタール基のような官能基に変換されたカルボニル基をいい、「保護ヒドロキシメチン基」という用語はヒドロキシメチン基等価物、通常はテトラヒドロピラニル（THP）エーテル基、メトキシメチルエーテル基（MOM 基）、メトキシエトキシエーテル基（MEM 基）、メチルチオメチルエーテル基、ベンジルエーテル基、p - メトキシベンジルエーテル基、ピバロイルエステル基（OPiv）又はアセチルエステル基（OAc）のような官能基に変換されたヒドロキシメチン基をいう。カルボニル基又はヒドロキシメチン基を保護カルボニル基又は保護ヒドロキシメチン基に変換するために使用できる保護剤は、当技術分野で公知である。例えば、保護剤は、James R. Hanson の Protecting Groups In Organic Synthesis (Blackwell Science, 1999) 及び Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley - In

ter science, 2006) に詳述されている。

【0144】

上述の通り、一実施形態では、本発明は、 $R^1$ が求核性フッ化物イオンと反応し得る1以上の官能基を含む $C_1 \sim C_{20}$ 脂肪族基、 $C_2 \sim C_{20}$ 脂環式基又は $C_2 \sim C_{20}$ 芳香族基（好適には $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ（ $C_{1-6}$ アルキル）、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル及び $C_{1-6}$ アルキルカルボニル（ $C_{1-6}$ アルキル）から選択される基）である構造VIIを有する親フッ素性化合物を提供する。一実施形態では、求核性フッ化物イオンと反応し得る官能基は、芳香族スルホン酸エステル基（例えば、トシレート、ベンゼンスルホネート、ナフタレンスルホネート）又は脂肪族スルホン酸エステル基（例えば、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート）である。一実施形態では、求核性フッ化物イオンと反応し得る官能基は、トシレート基、メシレート基及びトリフルオロメタンスルホネート基からなる群から選択される。

10

【0145】

一実施形態では、本発明は、 $R^1$ 基が求核性フッ化物イオンと反応し得る1以上のトシレート基を含む構造VIIを有する親フッ素性化合物を提供する。例えば、表13の番号13a、13j及び13kを参照されたい。本明細書に定義される通り、トシレート基は芳香族基であり、トシレート基を含む $R^1$ 基も芳香族基である。例えば番号13aに示した化合物では、トシレート基を含む $R^1$ 基は $C_9$ 芳香族基であり、これはフッ化物イオンで置換されると $C_2$ フッ素化脂肪族基になる。

20

【0146】

別の実施形態では、本発明は、 $R^1$ 基が求核性フッ化物イオンと反応し得る1以上のメシレート基を含む構造VIIを有する親フッ素性化合物を提供する。本明細書に定義される通り、メシレート基は脂肪族基であり、メシレート基を含む $R^1$ 基は $R^1$ 基の全体的構造に応じて脂肪族基、脂環式基又は芳香族基であり得る。例えば、 $R^1$ がメシレート基及びエポキシ基を含む構造VIIを有する親フッ素性化合物では、 $R^1$ 基は脂環式基である。別法として、 $R^1$ がメシレート基及びトシレート基を含む構造VIIを有する親フッ素性化合物では、 $R^1$ 基は芳香族基である。本明細書に示された脂肪族基、脂環式基及び芳香族基の定義によれば、脂肪族基（環状でない原子配列）は脂環式基（芳香族でない環状の原子配列）及び芳香族基（芳香族である環状の原子配列）を含んでいてはならず、脂環式基は芳香族基を含んでいてはならず、芳香族基は芳香族原子団のみを含んでいなければならないという階層構造が確立されることを念頭に置くことは役に立つ。

30

【0147】

別の実施形態では、本発明は、 $R^1$ 基が求核性フッ化物イオンと反応し得る1以上のトリフルオロメタンスルホネート（トリフレート）基を含む構造VIIを有する親フッ素性化合物を提供する。例えば、表13の番号13bを参照されたい。

【0148】

別の実施形態では、本発明は、 $R^1$ 基が求核性フッ化物イオンと反応し得る1以上のp-ニトロベンゾエート基を含む構造VIIを有する親フッ素性化合物を提供する。例えば、表13の番号13cを参照されたい。

40

【0149】

別の実施形態では、本発明は、 $R^1$ 基が求核性フッ化物イオンと反応し得る1以上のメタンスルホネート基を含む構造VIIを有する親フッ素性化合物を提供する。例えば、表13の番号13dを参照されたい。

【0150】

別の実施形態では、本発明は、 $R^1$ 基が求核性フッ化物イオンと反応し得る1以上のエポキシ基を含む構造VIIを有する親フッ素性化合物を提供する。例えば、表13の番号13iを参照されたい。

【0151】

さらに別の実施形態では、本発明は、 $R^1$ 基が求核性フッ化物イオンと反応し得る1以上の環状スルフェート基を含む構造VIIを有する親フッ素性化合物を提供する。例えば

50



、表 13 の番号 131 を参照されたい。

【0152】

一実施形態では、本発明は、 $R^1$  が求電子性フッ素化剤（例えば、フッ素ガス、ペルクロリルフルオリド、フッ化第二水銀及びフェニルセレンニルフルオリド）と反応し得る 1 以上の官能基を含む  $C_2 \sim C_{20}$  脂肪族基である構造 V I I を有する親フッ素性化合物を提供する。

【0153】

かくして一実施形態では、求電子性フッ素化剤と反応し得る官能基は、炭素 - 炭素二重結合及び炭素 - 炭素三重結合からなる群から選択される。表 13 の番号 13 e、13 f、13 g、13 h 及び 13 k は、一般構造 V I I の範囲内にある化合物であって、求電子性フッ素化剤と反応し得るものを例示している。 $R^1$  基が求電子性フッ素化剤と反応し得る官能基（二重結合）及び求核性フッ化物イオンと反応し得る官能基（トシレート基）を含む番号 13 k に注意されたい。表 13 の番号 13 k はまた、チオケタール保護基を含むことも特筆される。本明細書で使用するチオケタール保護基は、「カルボニル炭素」に結合した酸素原子及び硫黄原子の両方を含んでおり、「カルボニル炭素」に結合した 2 つの硫黄原子を含むジチオケタールと区別される。

10

20

【0154】

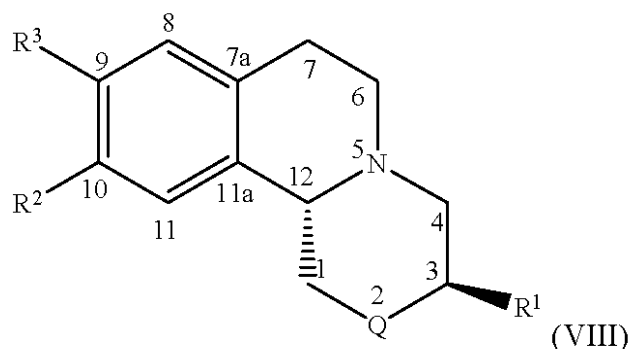
親フッ素性テトラペナジン化合物 V I I は、鏡像異性的に富化された形態又はラセミ形態で製造できる。例えば、親フッ素性テトラペナジン化合物 V I I は、表 13 の番号 13 h に示した  $R$ 、 $R$ 、 $R$  - 鏡像異性体で富化することができる。別法として、親フッ素性テトラペナジン化合物は、表 13 の番号 13 d とは逆の絶対立体化学を有する鏡像異性体（例えば、番号 13 f の  $S$ 、 $S$ 、 $S$  - 鏡像異性体）で富化することもできる。

【0155】

かくして一実施形態では、本発明は、以下の構造 V I I I を有する主成分鏡像異性体を含んでなる鏡像異性的に富化された親フッ素性化合物を提供する。

【0156】

【化 18】



30

40

【0157】

式中、 $Q$  はカルボニル基、保護カルボニル基、ヒドロキシメチン基又は保護ヒドロキシメチン基であり、 $R^1$  は求核性フッ化物イオン又は求電子性フッ素化剤と反応し得る 1 以上の官能基を含む  $C_1 \sim C_{20}$  脂肪族基、 $C_2 \sim C_{20}$  脂環式基又は  $C_2 \sim C_{20}$  芳香族基であり、 $R^2$  は水素又は  $C_1 \sim C_{10}$  脂肪族基であり、 $R^3$  は水素又は  $C_1 \sim C_{10}$  脂肪族基である。主成分鏡像異性体 V I I I は、表 13 の番号 13 b、13 d、13 h 及び 13 k によって例示される。 $Q$  がカルボニル基、保護カルボニル基又はヒドロキシメチン基である場合、本発明の - フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物への到達には、化合物 V と求核性フッ化物イオン又は求電子性フッ素化剤との反応後に追加の化学変換（例えば、アセチル化）が必要となることがある。

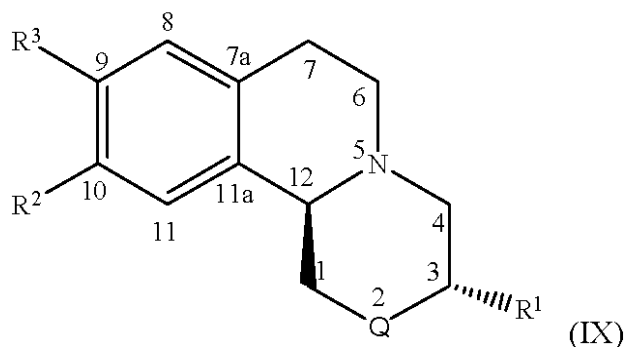
【0158】

50

別の実施形態では、本発明は、以下の構造 I X を有する主成分鏡像異性体を含んでなる鏡像異性的に富化された親フッ素性化合物を提供する。

【 0 1 5 9 】

【 化 1 9 】



10

【 0 1 6 0 】

式中、Q はカルボニル基、保護カルボニル基、ヒドロキシメチン基又は保護ヒドロキシメチン基であり、R<sup>1</sup> は求核性フッ化物イオン又は求電子性フッ素化剤と反応し得る 1 以上の官能基を含む C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> 脂肪族基、C<sub>2</sub> ~ C<sub>20</sub> 脂環式基又は C<sub>2</sub> ~ C<sub>20</sub> 芳香族基であり、R<sup>2</sup> は水素又は C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> 脂肪族基であり、R<sup>3</sup> は水素又は C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> 脂肪族基である。主成分鏡像異性体 I X は、表 1 3 の番号 1 3 e 及び 1 3 f によって例示される。Q がカルボニル基、保護カルボニル基又はヒドロキシメチン基である場合、本発明の -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物への到達には、化合物 V I と求核性フッ化物イオン又は求電子性フッ素化剤との反応後に追加の化学変換（例えば、アセチル化）が必要となることがある。

20

【 0 1 6 1 】

同時係属国際特許出願第 P C T / U S 2 0 0 8 / 0 6 5 7 3 8 号には、本発明の化合物の製造に使用できるラセミ形のテトラペナジン組成物及び鏡像異性的に富化されたテトラペナジン組成物の製造方法が開示されている。加えて、本明細書の実施例セクションには、親フッ素性テトラペナジン化合物 V I I の製造及び特性決定並びにそれから -フルオロアルキルテトラペナジン化合物 I 及び -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物 I V への転化に関する詳細な実験的記載が示されている。

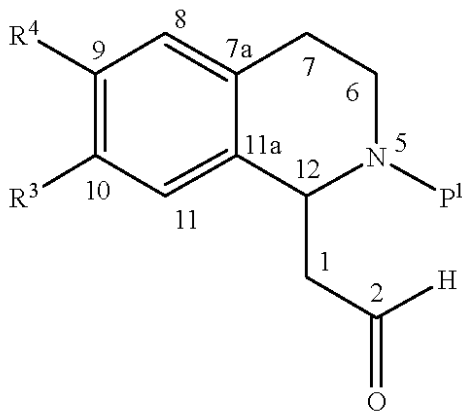
30

【 0 1 6 2 】

一般に、親フッ素性テトラペナジン化合物 V I I を製造するためには、求核性アルケニル化学種を、以下の構造 X を有するアルデヒド化合物と反応させることでアリル型アルコールを得る（実施例セクションの方法 4、5 及び 6 を参照されたい）。

【 0 1 6 3 】

【化 2 0】



10

(X)

【 0 1 6 4】

式中、 $R^3$ は水素又は $C_1 \sim C_{20}$ 脂肪族基であり、 $R^4$ は水素又は $C_1 \sim C_{20}$ 脂肪族基であり、 $P^1$ は保護基である。次いで、アリル型アルコールを酸化することで、「第1中間体」と呼ばれるエノンを得る（実施例セクションの方法7、8及び9を参照されたい）。次いで、その保護基 $P^1$ を除去し、脱保護された第1中間体にアミノ環化反応を施して対応するテトラペナジン化合物を得る。

20

【 0 1 6 5】

一般式Xに包含される代表的なアルデヒド化合物を以下の表14に示す。

【 0 1 6 6】

【表 1 4】

表14 式Xの代表的なアルデヒド化合物

番号	化合物の種類	環位置*立体化学	構造
14a	単一“R”鏡像異性体, “Boc”保護基 <sup>P1</sup>	RP-12 “R”	
14b	単一“S”鏡像異性体, “Boc”保護基 <sup>P1</sup>	RP-12 “S”	
14c	“R”及び“S”鏡像異性体の鏡像異性体富化混合物, “alloc”保護基 <sup>P1</sup>	RP-12 “R/S”	
14d	“R”及び“S”鏡像異性体のラセミ混合物, “Fmoc”保護基 <sup>P1</sup>	RP-12 “R/S”	
14e	“R”及び“S”鏡像異性体のラセミ混合物; “Cbz”保護基 <sup>P1</sup>	RP-12 “R/S”	
14f	“R”及び“S”鏡像異性体のラセミ混合物; “Teoc”保護基 <sup>P1</sup>	RP-12 “R/S”	
14g	単一“R”鏡像異性体, “Boc”保護基 <sup>P1</sup>	RP-12 “R”	

10

20

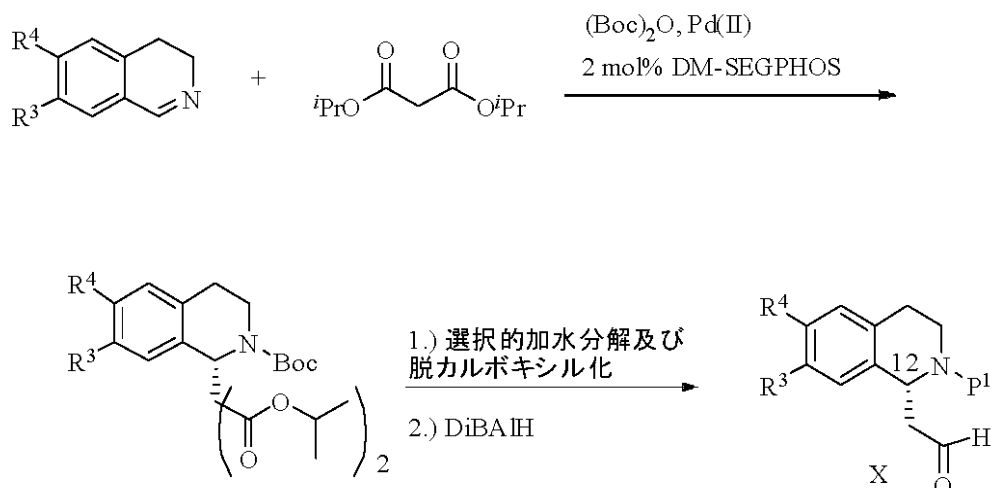
30

## 【0167】

表14の番号14aに示したアルデヒド化合物の製法は、本明細書の実施例セクション（方法1～3）に記載されている。一般に、構造Xによって表される部類のアルデヒド化合物は、例えば以下のスキーム1に示す方法論を使用する当技術分野で認められた方法によって製造できる。スキーム1に示されているように、保護基 $P^1$ が「Boc」保護基を表すことは当業者にとって容易に理解されよう。

## 【0168】

## 【化 2 1】



スキーム 1

## 【0169】

かくして、アルデヒド化合物 X は、Sasamoto et al. (Journal of the American Chemical Society 128, 14010-14011, 2006) によって記載された方法論を用いて製造された中間体から製造できる。Sasamoto et al. は、鏡像異性的に富化されたテトラヒドロキノリンマロネート化合物の製法を開示している。かかる化合物は、本明細書に示される通り、スキーム 1 に図示されているようなテトラヒドロキノリンマロネートの一方のエステル部分の選択的加水分解及び脱炭酸、次いで得られたテトラヒドロイソキノリンモノエステルからアルデヒド化合物 X への還元によってアルデヒド化合物 X に転化できる。

## 【0170】

スキーム 1 に示された 2 モル % の DM-SEGPHOS が生成物アルデヒド X の鏡像異性的富化の原因となるキラル触媒をなすこと、さらに逆のキラル触媒の DM-SEGPHOS をキラル触媒として使用すれば、「S」鏡像異性体（環位置 12 に S 配置を有するアルデヒド化合物 X（例えば、表 14 の番号 14b を参照されたい））について鏡像異性的に富化された生成物アルデヒド X が得られることは、当業者にとって容易に理解されよう。好適なキラル触媒には、Sasamoto et al. (Journal of the American Chemical Society 128, 14010-14011, 2006) によって開示されたもの、例えば (S)-Binap、(R)-Binap、(S)-DM-Binap、(R)-DM-Binap、(S)-DM-SEGPHOS 及び (R)-DM-SEGPHOS がある。通例、単一の配置（例えば、「S」配置）を有する配位子からなる触媒の使用は逆の「R」配置の立体化学的に富化されたマロネート付加物を生み出し、その逆もまた正しい。

## 【0171】

キラル触媒を用いて環位置 12 に単一の配置が富化されたアルデヒド化合物 X を生成することに加えて、ラセミ形のアルデヒド X をその成分鏡像異性体に分離するために多種多様な方法が利用できる。例えば、ラセミ形のアルデヒド化合物 X は、キラル hplc カラム上での高速液体クロマトグラフィー (hplc) によってその成分鏡像異性体に分離できる。

## 【0172】

本発明によって提供される鏡像異性的に富化された組成物を製造するための他の方法には、構造 I を有するラセミ形の -フルオロアルキル化合物をジアステレオマーの混合物からなる付加物に転化させ、次いでこれを分別結晶によって分離するものがある。例えば、構造 I を有するラセミ形の -フルオロアルキル化合物を (+) -酒石酸と反応させる

ことで、ラセミ形の  $\alpha$ -フルオロアルキル化合物の付加物（酒石酸アンモニウム塩）を生成させることができる。前記付加物は酒石酸アンモニウム塩のジアステレオマーの混合物からなり、次いでこれを分別結晶によって分離すればよい。

# 【実施例】

## 【0173】

以下の実施例は本発明に係る方法及び実施形態を例示するものにすぎず、したがって特許請求の範囲を限定するものと解すべきでない。

## 【0174】

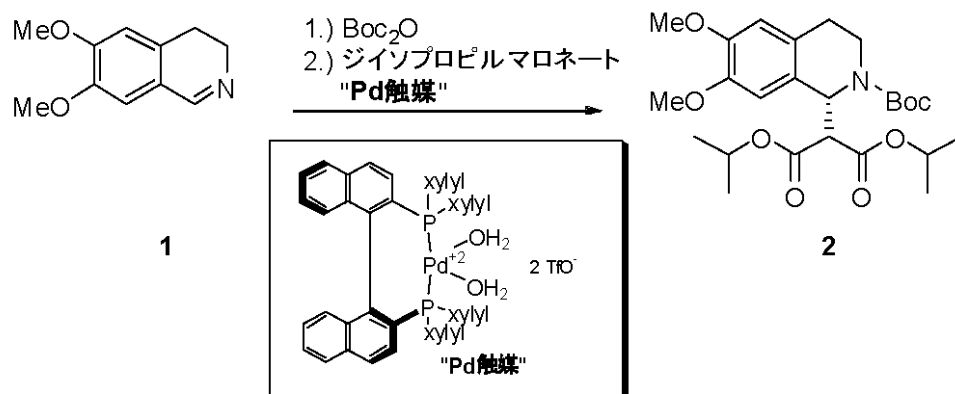
### T B Z 及び D T B Z 出発原料の製造方法

#### 方法 1 保護ジエステル 2 の製造

10

## 【0175】

## 【化 2 2】



20

## 【0176】

ジヒドロイソキノリン 1 (1.0 eq.) 及び Boc 無水物 (1.5 eq.) を室温の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に溶解することで、ジヒドロイソキノリンに関して 1.5 M の溶液を得た。混合物を 30 分間攪拌した。所定の時間後、反応混合物を 0 に冷却し、次いでジイソプロピルマロネート (1.5 eq.) 及び Pd 触媒 (0.008 eq.) の予備冷却ジクロロメタン溶液を反応混合物に順次添加することで、出発ジヒドロイソキノリンに関して 0.84 M の最終反応濃度を得た。反応混合物を約 2.5 で 15 時間攪拌し続けた。この時間後、EtOAc 及びブラインを反応混合物に添加した。水性層を 3 回分の EtOAc で抽出し、合わせた有機層を乾燥し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質を最小量のジクロロメタンに溶解し、 $\text{SiO}_2$  上でのフラッシュクロマトグラフィー (15 ~ 30 % EtOAc - ヘキサン、溶出は 285 nm 及び 228 nm で観察した) によって精製した。生成物 2 は、室温では溶解状態で回転異性体の混合物として存在する無色の固体 (94 %) であった。[ $\alpha$ ] $^{26}_D$  - 69.0 (c 0.21,  $\text{CHCl}_3$ ) ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.81 - 1.02 (m, 6H)、1.06 - 1.17 (m, 6H)、1.23 - 1.38 (m, 9H)、2.51 - 2.63 (m, 1H)、2.64 - 2.77 (m, 1H)、3.20 - 3.29 (m, 0.6H)、3.32 - 3.41 (m, 0.4H)、3.51 - 3.58 (m, 1H)、3.62 - 3.70 (m, 6H)、3.70 - 3.76 (m, 0.4H)、3.91 - 4.01 (m, 0.6H)、4.65 - 4.82 (m, 1H)、4.83 - 4.98 (m, 1H)、5.71 (見掛けの d,  $J = 5.7 \text{ Hz}$ , 0.6H)、5.78 (見掛けの d,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ , 0.4H)、6.42 - 6.49 (m, 1H)、6.77 (s, 0.6H)、6.81 (s, 0.4H) ;  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 21.02、21.09、21.18、21.32、27.24、27.95、28.02、37.60、39.34、52.11、52.83、55.48、55.52、59.28、60.08、68.58、68.76、68.82、79.46、80.03、110.09、110.73、111.13、126

30

40

50

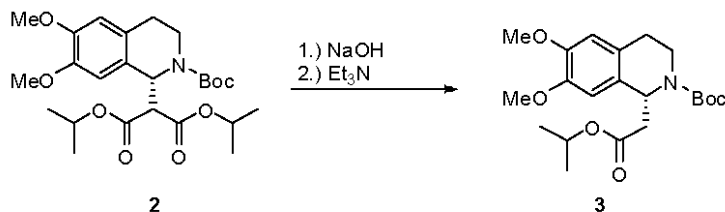
. 1 1、1 2 6 . 1 8、1 2 6 . 3 7、1 2 7 . 0 7、1 4 6 . 8 1、1 4 6 . 8 7、1 4 7 . 9 3、1 5 3 . 8 6、1 5 4 . 3 0、1 6 6 . 2 9、1 6 6 . 7 8、1 6 6 . 9 4、1 6 7 . 0 6。

【0177】

方法2 保護ジエステル2の選択的加水分解及び脱炭酸

【0178】

【化23】



10

【0179】

出発原料2をイソプロパノールに溶解して2の0.2M溶液を得た。この溶液に1M NaOH水溶液を添加して、反応混合物の最終濃度をマロネート2に関して0.1Mにした。反応混合物を70℃に加熱し、この温度に22分間保った（計時は反応混合物の温度が65℃を超えた時点で開始した）。所定の時間後、反応混合物を急速に0℃に冷却した。反応混合物を2M HCl水溶液で注意深く酸性化し、3回分のジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出液を乾燥し（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、濾過し、減圧下で濃縮した。単離された物質をTHFに溶解して（反応混合物に使用した2の初期量に基づいて）0.1Mの溶液を得、トリエチルアミン（1.0eq）を室温で反応混合物に添加した。反応混合物をその還流温度に加熱し、この温度に90分保った。反応混合物を減圧下で濃縮し、最小量のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、直ちにSiO<sub>2</sub>上でのカラムクロマトグラフィー（15～40% EtOAc - ヘキサン、40%での溶出液を284nmでモニターした）によって精製した。生成物3は室温で回転異性体の混合物として存在し、無色の泡状物（79%）であった。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> - 8.2（c 0.24, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）；<sup>1</sup>H NMR（CDCl<sub>3</sub>） 1.19 - 1.25（m, 6H）、1.43 - 1.49（m, 9H）、2.58 - 2.69（m, 2H）、2.70 - 2.77（m, 1H）、2.78 - 2.92（m, 1H）、3.13 - 3.43（m, 1H）、3.81 - 3.85（m, 6H）、3.86 - 4.01（m, 1H）、4.91 - 5.05（m, 1H）、5.38 - 5.61（m, 1H）、6.56 - 6.61（m, 1H）、6.64 - 6.70（s, 1H）；<sup>13</sup>C NMR（CDCl<sub>3</sub>） 21.75、21.90、27.93、28.08、28.44、37.53、38.75、42.22、42.81、51.11、51.87、55.92、56.02、68.08、79.74、80.21、109.60、109.99、111.44、111.54、126.28、126.48、128.54、128.76、147.51、147.97、154.39、154.51、170.36、170.59；LRMS - （ESI<sup>+</sup>）（C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub> + H）[M + H]<sup>+</sup>に関する計算値394.22、実測値394.16。

20

30

40

【0180】

方法3 アルデヒド化合物4の製造

【0181】

## 【化 2 4】



10

## 【0182】

出発モノエステル(3、1.0 eq.)を-78 のトルエンに溶解した0.12 M 溶液に、シリンジポンプでDIBAL-H(1.5 eq.)の1.5 M ヘキサン溶液を滴下した。滴下後、反応混合物を-78 で2時間撹拌した。反応混合物をEtOAcの添加によって奪活し、次いで飽和クエン酸水溶液で酸性化した。反応混合物を室温まで放温し、30分間撹拌し続けた。相を分離し、水性相を3回分のEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出液を2回分の2 M HCl水溶液で洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をSiO<sub>2</sub>上での精製に供した(15~35% EtOAc-ヘキサン、溶出は285 nm及び228 nmで観察した)。単離生成物であるアルデヒド化合物4は無色の泡状物(76%)であった。生成物は室温で回転異性体の1:1混合物として存在した。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> -116(c0.26, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.40(s, 9H)、2.58(見掛けのt, J=3.8 Hz, 0.5H)、2.61(見掛けのt, J=3.5 Hz, 0.5H)、2.68-2.88(m, 3H)、3.02-3.27(m, 1H)、3.78(見掛けのs, 6H)、3.87-3.99(m, 0.5H)、4.08-4.23(m, 0.5H)、5.37-5.68(m, 1H)、6.55(s, 1H)、6.58(s, 1H)、9.78(s, 1H); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>) 20.90、28.02、28.27、37.23、38.65、49.29、49.93、51.12、55.83、55.96、80.13、80.64、109.42、109.52、111.52、126.34、126.51、127.78、127.82、147.72、147.97、153.85、154.62、200.08、200.33。

20

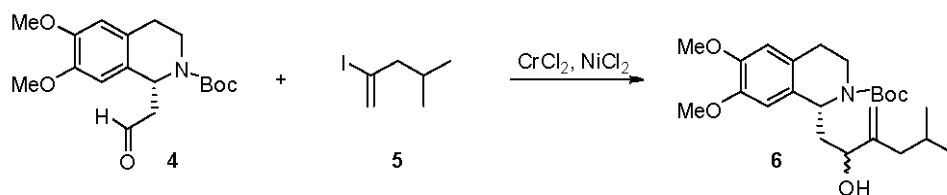
30

## 【0183】

方法4 アルデヒド化合物4とヨウ化アルケニル5から導かれる求核性アルケニル化学種との反応によるアリル型アルコール6の製造

## 【0184】

## 【化 2 5】



40

## 【0185】

ヨウ化アルケニル5(1.0 eq)及びアルデヒド化合物4(1.0 eq.)からなる室温のニート混合物に、0.5% NiCl<sub>2</sub>(w/w)をドープした塩化クロム2.65 eq.を添加した。混合物を約2分間渦動させて均質な緑灰色ペーストを得、次いで窒素下でさらに10分間撹拌した後、無水DMFを添加して最終反応濃度を0.36 Mにした

50



。反応混合物は濃緑色であり、室温で14時間撹拌し続けた。所定の時間後、反応混合物を1:1 EtOAc - ヘキサンで希釈し、0.5 M EDTA水溶液 (pH 9) を添加し、混合物全体を1.5時間撹拌した。水性層を3回分のEtOAcで抽出し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して緑色の油状物を得た。粗物質をSiO<sub>2</sub>上でのカラムクロマトグラフィーに供した (35% EtOAc - ヘキサン、溶出は285 nm及び228 nmで観察した)。生成物であるアリル型アルコール6は、ジアステレオマーの混合物として収率53%で単離された淡黄色の油状物であったが、これを追加の特性決定又は分析なしに次の段階に供した。

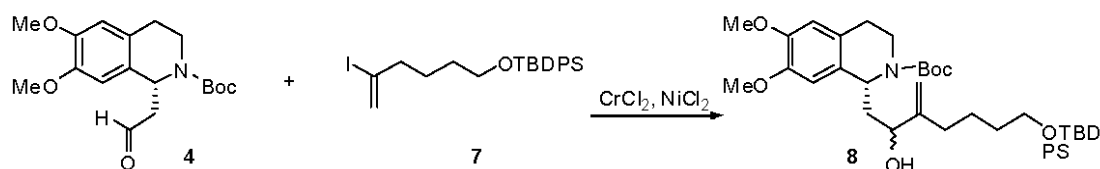
【0186】

方法5 アルデヒド化合物4とヨウ化アルケニル7から導かれる求核性アルケニル化学種との反応によるアリル型アルコール8の製造

10

【0187】

【化26】



20

【0188】

ヨウ化アルケニル7 (1.0 eq) 及びアルデヒド化合物4 (1.25 eq.) からなる室温のニート混合物に、0.5% NiCl<sub>2</sub> (w/w) をドープした塩化クロム2.5 eq. を添加した。混合物を約2分間渦動させて均質な緑灰色ペーストを得、次いで窒素下でさらに10分間撹拌した後、無水DMFを添加して最終反応濃度を0.36 Mにした。反応混合物は濃緑色であり、室温で14時間撹拌し続けた。所定の時間後、反応混合物を1:1 EtOAc - ヘキサンで希釈し、0.5 M EDTA水溶液 (pH 9) を添加し、混合物全体を1.5時間撹拌した。水性層を3回分のEtOAcで抽出し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して緑色の油状物を得た。粗物質をSiO<sub>2</sub>上でのカラムクロマトグラフィーに供した (20% EtOAc - ヘキサン ~ 35% EtOAc - ヘキサン、溶出は285 nm及び228 nmで観察した)。生成物であるアリル型アルコール8は、ジアステレオマーの混合物として収率54%で単離された淡黄色の油状物であったが、これを追加の特性決定又は分析なしに次の段階に供した。

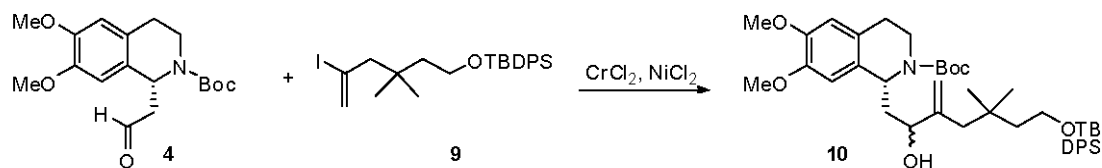
30

【0189】

方法6 アルデヒド化合物4とヨウ化アルケニル9から導かれる求核性アルケニル化学種との反応によるアリル型アルコール10の製造

【0190】

【化27】



40

【0191】

ヨウ化アルケニル9 (1.5 eq) 及びアルデヒド4 (1.0 eq.) からなる室温の

50

ニート混合物に、0.5%  $\text{NiCl}_2$  (w/w) をドープした塩化クロム 2.5 eq. を添加した。混合物を約2分間渦動させて均質な緑灰色ペーストを得、次いで窒素下でさらに10分間撹拌した後、無水DMFを添加して最終反応濃度を0.36 Mにした。反応混合物は濃緑色であり、室温で14時間撹拌し続けた。所定の時間後、反応混合物を1:1

EtOAc - ヘキサンで希釈し、0.5 M EDTA水溶液 (pH 9) を添加し、混合物全体を1.5時間撹拌した。水性層を3回分のEtOAcで抽出し、乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して緑色の油状物を得た。粗物質を  $\text{SiO}_2$  上でのカラムクロマトグラフィー (40% EtOAc - ヘキサン、溶出は285 nm及び228 nmで観察した) に供することで、生成物であるアリル型アルコール 10 をジアステレオマーの1:1混合物として存在する淡黄色の油状物 (47%) として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) 0.94 - 1.00 (m, 6H)、1.13 - 1.16 (m, 9H)、1.54 - 1.57 (m, 9H)、1.67 - 1.74 (m, 2H)、1.79 - 1.86 (m, 0.5H)、1.87 - 1.94 (m, 1H)、1.96 - 2.05 (m, 0.5H)、2.09 - 2.24 (m, 2H)、2.66 - 2.77 (m, 1H)、2.85 - 2.99 (m, 1H)、3.16 - 3.22 (m, 0.5H)、3.36 - 3.44 (m, 0.5H)、3.80 - 3.92 (m, 8H)、4.01 - 4.08 (m, 0.5H)、4.12 - 4.17 (m, 0.5H)、4.30 - 4.38 (m, 0.5H)、4.66 - 4.77 (m, 0.5H)、4.86 - 4.96 (m, 1H)、5.23 - 5.30 (m, 0.5H)、5.34 - 5.39 (m, 1H)、5.39 - 5.43 (m, 0.5H)、6.68 - 6.72 (m, 1H)、6.73 - 6.77 (m, 0.5H)、6.77 - 6.81 (m, 0.5H)、7.43 - 7.52 (m, 6H)、7.75 - 7.82 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) 19.12、26.83、27.33、27.45、27.54、27.59、28.29、28.41、33.46、33.48、38.30、39.45、43.64、43.82、44.93、45.05、45.48、45.95、50.95、52.25、55.89、55.99、56.01、61.14、69.99、73.06、80.03、80.49、110.21、110.56、111.87、112.00、112.02、112.39、125.92、126.32、126.35、127.77、129.57、129.69、130.17、134.15、135.68、147.85、147.88、147.99、148.11、148.71、149.59、149.61、155.79、156.39。

10

20

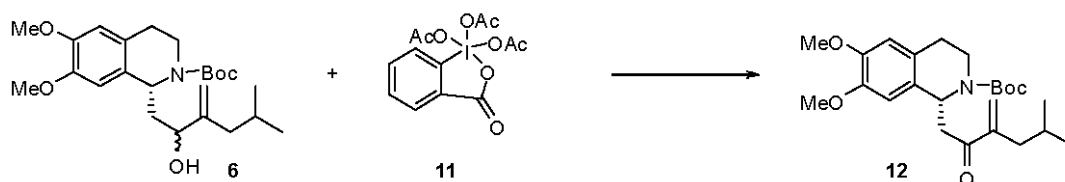
30

【0192】

方法7 アリル型アルコール6の酸化による第1中間体12の製造

【0193】

【化28】



40

【0194】

アリル型アルコール 6 (1.0 eq) を0 のジクロロメタンに溶解した0.1 M溶液に、1.1 eq. のデス - マーチン (Dess - Martin) 試薬 11 を添加した。反応混合物を撹拌しながら、2.5時間かけてゆっくりと室温まで加温した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液の添加によって奪活し、酢酸エチルで希釈した。有機層及び水性層を分配して分離し、水性層をさらに3回分の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を  $\text{SiO}_2$  上でのカラムクロマトグラフィー (10 ~ 30% EtOAc - ヘキサン、溶出は2

50

85 nm及び228 nmで観察した)によって精製した。生成物である第1中間体12は、26では溶解状態で回転異性体の60:40混合物として存在する無色の悪臭ある油状物(66%)であった。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.82(見掛けのt, J=7.6 Hz, 6H)、1.42(s, 9H)、1.70(見掛けのsept, J=6.62 Hz, 1H)、2.08-2.15(m, 1H)、2.15-2.24(m, 1H)、2.62-2.70(m, 1H)、2.75-2.91(m, 1H)、2.93-3.07(m, 1H)、3.07-3.29(m, 1.6H)、3.30-3.43(m, 0.4H)、3.79(s, 3H)、3.81(s, 3.4H)、4.04-4.16(m, 0.6H)、5.52-5.62(m, 1H)、5.69(s, 1H)、5.90(s, 0.6H)、6.04(s, 0.4H)、6.57(s, 1H)、6.63(s, 1H); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>) 22.45、27.04、27.25、28.11、28.41、38.01、39.33、40.39、45.20、45.90、51.62、55.92、55.98、79.75、80.23、109.85、110.25、110.28、111.41、125.65、125.72、126.26、129.25、147.57、147.87、148.16、148.29、148.35、154.40、154.51、199.53; HRMS-(ESI+)(C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub>)+H[M+H]<sup>+</sup>に関する計算値418.2594、実測値418.2590。

10

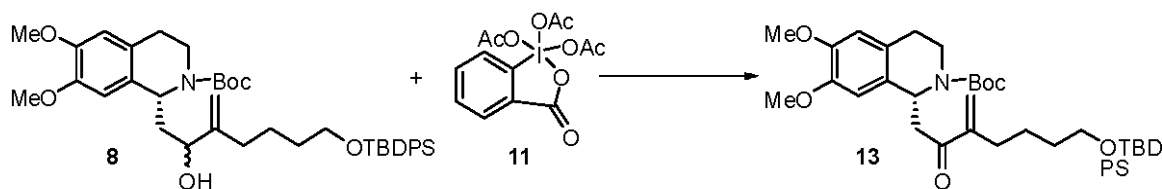
【0195】

方法8 アリル型アルコール8の酸化による第1中間体13の製造

【0196】

20

【化29】



【0197】

30

8(1.0 eq)を0のジクロロメタンに溶解した0.1 M溶液に、1.1 eq.のデス-マーチン試薬11を添加した。反応混合物を攪拌しながら、2.5時間かけてゆっくりと室温まで加温した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液の添加によって奪活し、ジクロロメタンで希釈した。有機層及び水性層を分配して分離し、水性層をさらに3回分のジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をSiO<sub>2</sub>上でのカラムクロマトグラフィー(10~50% EtOAc-ヘキサン、溶出は285 nm及び228 nmで観察した)によって精製した。生成物である第1中間体13は、26では溶解状態で回転異性体の50:50混合物として存在する無色の油状物(82%)であった。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1.19(s, 9H)、1.55(s, 9H)、1.63-1.83(m, 5H)、2.34-2.57(m, 2H)、2.70-2.85(m, 1H)、2.85-3.05(m, 1H)、3.05-3.41(m, 2.5H)、3.41-3.56(m, 0.5H)、3.81-3.83(m, 1H)、3.84(s, 3H)、3.86(s, 3H)、3.97-4.08(m, 0.5H)、4.20-4.35(m, 0.5H)、5.68(見掛けのt, J=6.6 Hz, 1H)、5.87(s, 1H)、6.09(s, 0.5H)、6.19(s, 0.5H)、6.71(s, 1H)、6.76(s, 1H)、7.45-7.60(m, 6H)、7.77-7.95(m, 4H); <sup>13</sup>C NMR(CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 19.19、24.66、24.75、26.83、28.06、28.28、30.57、32.43、37.75、39.20、45.16、45.66、63.84、79.46、79.77、110.21、110.49、111.81、12

40

50

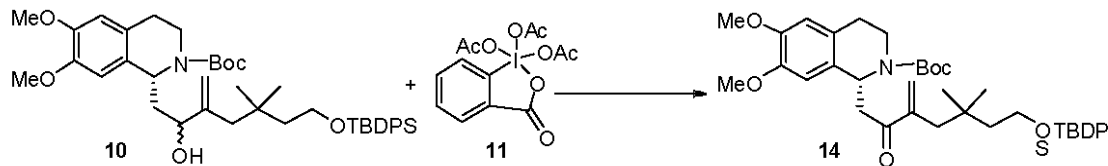
4.37、124.67、126.45、127.76、129.19、129.68、134.13、135.61、147.79、148.19、149.20、154.09、154.41、199.15、199.27; HRMS - (ESI+) ( $C_{40}H_{53}NO_6Si + H$ ) [M + H]<sup>+</sup>に関する計算値 672.3720、実測値 672.3715。

【0198】

方法9 アリル型アルコール10の酸化による第1中間体14の製造

【0199】

【化30】



10

【0200】

アリル型アルコール10 (1.0 eq) を0 のジクロロメタンに溶解した0.1 M 溶液に、1.1 eq. のデス - マーチン試薬11を添加した。反応混合物を攪拌しながら、5時間かけてゆっくりと室温まで加温した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液の添加によって奪活し、ジクロロメタンで希釈した。有機層及び水性層を分配して分離し、水性層をさらに3回分のジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、乾燥し ( $MgSO_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を  $SiO_2$  上でのカラムクロマトグラフィー (10 ~ 50% EtOAc - ヘキサン、溶出は285 nm及び228 nmで観察した) によって精製した。生成物である第1中間体14は、26 では溶解状態で回転異性体の50:50混合物として存在する黄色の泡状物 (93%) であった。<sup>1</sup>H NMR ( $CD_2Cl_2$ ) 0.85 (s, 6H)、1.14 (s, 9H)、1.48 - 1.57 (m, 9H)、1.65 (t, J = 7.3 Hz, 2H)、2.30 - 2.50 (m, 2H)、2.70 - 2.80 (m, 1H)、2.85 - 2.98 (m, 1H)、3.07 - 3.17 (m, 1H)、3.22 - 3.37 (m, 1.5H)、3.38 - 3.50 (m, 0.5H)、3.81 (s, 3H)、3.85 (s, 3H)、3.85 - 3.92 (m, 2H)、3.94 - 4.02 (m, 0.5H)、4.18 - 4.25 (m, 0.5H)、5.65 - 5.72 (m, 1H)、5.74 (s, 1H)、6.07 (s, 0.5H)、6.14 (s, 0.5H)、6.69 (s, 1H)、6.76 (s, 1H)、7.45 - 7.54 (m, 6H)、7.77 - 7.82 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR ( $CD_2Cl_2$ ) 19.09、26.80、26.92、26.97、28.13、28.22、28.28、33.22、37.94、39.39、41.79、41.87、44.49、45.33、46.02、51.16、51.44、55.79、55.83、61.05、79.47、79.76、110.18、110.51、111.74、126.40、127.26、127.36、127.76、129.48、129.69、134.09、135.66、146.93、147.06、147.78、148.10、154.16、154.47、199.36; HRMS - (ESI+) ( $C_{42}H_{57}NO_6Si - C_5H_9O_2(Boc) + H$ ) [M - Boc + H]<sup>+</sup>に関する計算値 600.3509、実測値 600.3496。

20

30

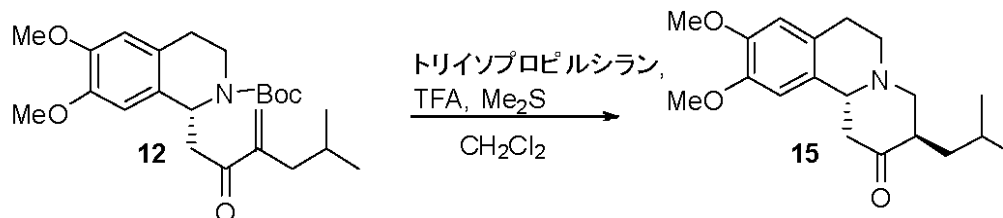
40

【0201】

方法10 第1中間体12からのBoc保護基の除去及びアミノ環化による(+)-テトラペナジン15の製造

【0202】

## 【化 3 1】



10

## 【 0 2 0 3 】

第 1 中間体 1 2 ( 1 . 0 e q ) を 1 0 %  $\text{Me}_2\text{S}$  - ジクロロメタンに溶解して 8 2 m M 溶液を得た。溶液を 0 に冷却し、トリイソプロピルシラン ( 1 . 1 e q . )、次いで ( 0 に予備冷却した )  $\text{TFA}$  を反応混合物に添加して 4 1 m M の最終濃度を得た。反応混合物を 0 で 1 時間撹拌した。所定の時間後、反応混合物を飽和炭酸カリウム水溶液の添加によって 0 で奪活し、減圧下で濃縮して大部分のジメチルスルフィドを除去した。混合物を 5 回分のジクロロメタンで抽出し、合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、乾燥し (  $\text{MgSO}_4$  )、濾過し、減圧下で濃縮することで、粗生成物を黄色の固体として得た。粗生成物をヘキサン中 3 . 5 % ジメトキシエタンから再結晶した。得られた無色の結晶をヘキサンで洗浄して純粋な ( + ) - テトラベナジン ( 1 5 ) ( 4 6 % ) を得た。m p 1 2 6 . 0 0 °C ( 3 . 5 %  $\text{DME}$  - ヘキサン ) ( 1 1 6 で結晶多形が認められた ) ; [  $]^{26}_D + 37.2$  ( c 0 . 4 1 ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ) ;  $^1\text{H}$  NMR (  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  ) 0 . 8 9 ( 見掛けの t ,  $J = 7.2$  Hz , 6 H )、0 . 9 8 ( d d d ,  $J = 12, 6.0, 4.0$  Hz , 1 H )、1 . 5 9 - 1 . 6 8 ( m , 1 H )、1 . 7 4 ( d d d ,  $J = 12, 5.9, 5.7$  Hz , 1 H )、2 . 3 2 ( 見掛けの t ,  $J = 11.7$  Hz , 1 H )、2 . 4 6 ( 見掛けの t ,  $J = 12.3$  Hz , 1 H )、2 . 5 5 ( d d d ,  $J = 12, 10.0, 3.8$  Hz , 1 H )、2 . 6 5 - 2 . 7 3 ( m , 2 H )、2 . 8 3 ( d d ,  $J = 5.5, 2.8$  Hz , 1 H )、2 . 9 7 - 3 . 0 7 ( m , 1 H )、3 . 0 7 - 3 . 1 4 ( m , 1 H )、3 . 2 5 ( d d ,  $J = 9.7, 6.3$  Hz , 1 H )、3 . 4 7 ( 見掛けの d ,  $J = 12$  Hz , 1 H )、3 . 7 5 ( s , 3 H )、3 . 7 7 ( s , 3 H )、6 . 5 5 ( s , 1 H )、6 . 6 0 ( s , 1 H ) ;  $^{13}\text{C}$  NMR (  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  ) 2 1 . 9 8、2 3 . 0 2、2 5 . 5 1、2 9 . 4 6、3 5 . 1 6、4 7 . 4 7、4 7 . 6 3、5 0 . 4 7、5 5 . 8 7、5 6 . 0 1、6 1 . 4 7、6 2 . 4 6、1 0 8 . 4 6、1 1 1 . 7 2、1 2 6 . 3 7、1 2 8 . 9 6、1 4 7 . 6 5、1 4 7 . 9 8、2 0 9 . 7 2 ; HRMS - (  $\text{ESI}^+$  ) (  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_3 + \text{H}$  ) [  $\text{M} + \text{H}$  ]  $^+$  に関する計算値 3 1 8 . 2 0 6 9、実測値 3 1 8 . 2 0 8 2。

20

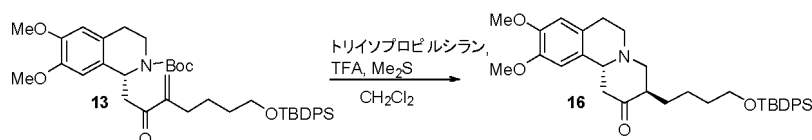
30

## 【 0 2 0 4 】

方法 1 1 第 1 中間体 1 3 からの Boc 保護基の除去及びアミノ環化による ( + ) - T B Z 化合物 1 6 の製造

## 【 0 2 0 5 】

## 【化 3 2】



40

## 【 0 2 0 6 】

第 1 中間体出発原料 1 3 ( 1 . 0 e q ) を 1 0 %  $\text{Me}_2\text{S}$  - ジクロロメタンに溶解して 2 6 m M 溶液を得た。溶液を 0 に冷却し、トリイソプロピルシラン ( 1 . 1 e q . )、次いで ( 0 に予備冷却した )  $\text{TFA}$  を反応混合物に添加して 1 3 m M の最終濃度を得た

50

。反応混合物を0 で1時間撹拌した。所定の時間後、反応混合物を飽和炭酸カリウム水溶液の添加によって0 で奪活し、減圧下で濃縮して大部分のジメチルスルフィドを除去した。混合物を5回分のジクロロメタンで抽出し、合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮することでオレンジ色の油状物を得た。単離した物質を直ちにSiO<sub>2</sub>上でのフラッシュクロマトグラフィー(20~30% EtOAc - ヘキサン、溶出は285nm及び228nmで観察した)によって精製した。(所望の生成物を豊富に含むジアステレオマー混合物として存在する)半純粋な生成物を、数日かけてヘキサン中3.5%ジメトキシエタンから晶出させた。得られた無色の結晶をヘキサンで洗浄することで、(+)-TBZ化合物16を単一のジアステレオマー(42%)として得た。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> +40.1(c0.63, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1.14(s, 9H)、1.18-1.30(m, 1H)、1.45-1.56(m, 2H)、1.60-1.75(m, 2H)、1.86-1.98(m, 1H)、2.41(見掛けのt, J=11.4Hz, 1H)、2.47(見掛けのt, J=12.6Hz, 1H)、2.59-2.82(m, 3H)、2.93(dd, J=13.1, 2.8Hz, 1H)、3.06-3.20(m, 2H)、3.34(dd, J=9.6, 6.1Hz, 1H)、3.55(見掛けのd, J=11.6Hz, 1H)、3.78(見掛けのt, J=6.3Hz, 2H)、3.84(s, 3H)、3.85(s, 3H)、6.64(s, 1H)、6.69(s, 1H)、7.40-7.53(m, 6H)、7.70-7.81(m, 4H); <sup>13</sup>C NMR(CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 19.14、23.43、25.98、26.74、29.47、32.77、47.55、49.42、50.44、55.74、55.86、61.06、62.36、63.81、108.31、111.68、126.31、127.68、128.91、129.60、134.15、135.59、147.59、147.90、209.36; HRMS-(ESI+)(C<sub>35</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>4</sub>Si+H)[M+H]<sup>+</sup>に関する計算値572.3196、実測値572.3187。

10

20

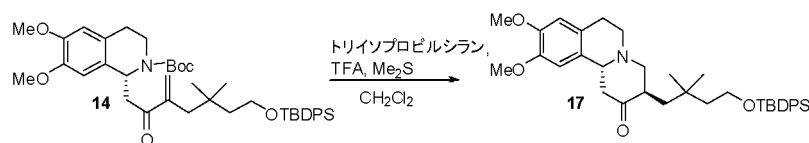
## 【0207】

方法12 第1中間体14からのBoc保護基の除去及びアミノ環化による(+)-TBZ化合物17の製造

## 【0208】

## 【化33】

30



## 【0209】

出発原料14(1.0eq)を10%Me<sub>2</sub>S-ジクロロメタンに溶解して出発原料の176mM溶液を得た。溶液を0 に冷却し、トリイソプロピルシラン(1.1eq)、次いで(0 に予備冷却した)TFAを反応混合物に添加して88mMの最終濃度を得た。反応混合物を0 で1時間撹拌した。所定の時間後、反応混合物を飽和炭酸カリウム水溶液の添加によって0 で奪活し、減圧下で濃縮して大部分のジメチルスルフィドを除去した。混合物を5回分のジクロロメタンで抽出し、合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮することで黄色の泡状物を得た。粗生成物をSiO<sub>2</sub>上でのフラッシュクロマトグラフィー(0.2%トリエチルアミン-10%EtOAc-89.8%ヘキサン~0.2%トリエチルアミン-50%EtOAc-49.8%ヘキサン、溶出は285nm及び228nmで観察した)によって精製した。生成物である(+)-TBZ化合物17は、所望のジアステレオマーのみからなる無色の泡状物(73%)であった。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 0.79(dd, J=13.8, 3.8Hz, 1H)、0.92(s, 6H)、1.14(s, 9H)、1.59-1

40

50

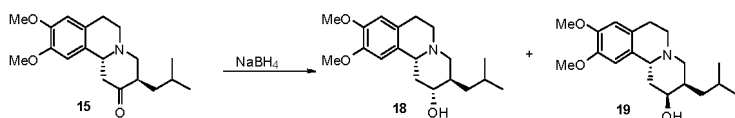
． 7 2 ( m , 2 H ) 、 2 . 2 7 ( d d , J = 1 3 . 2 , 5 . 1 H z , 1 H ) 、 2 . 5 2 - 2 . 6 5 ( m , 2 H ) 、 2 . 6 8 - 2 . 8 2 ( m , 2 H ) 、 2 . 9 4 ( d d , J = 1 3 . 0 , 3 . 0 H z , 1 H ) 、 3 . 0 6 - 3 . 1 8 ( m , 2 H ) 、 3 . 2 5 ( d d , J = 9 . 8 , 6 . 3 H z ) 、 3 . 5 5 ( d d , J = 1 1 . 6 , 1 . 8 H z , 1 H ) 、 3 . 8 3 - 3 . 8 8 ( m , 8 H ) 、 6 . 6 5 ( s , 1 H ) 、 6 . 6 9 ( s , 1 H ) 、 7 . 4 4 - 7 . 5 3 ( m , 6 H ) 、 7 . 7 4 - 7 . 8 2 ( m , 4 H ) ;  $^{13}\text{C}$  NMR (  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  ) 1 9 . 0 9 、 2 6 . 7 9 、 2 7 . 1 0 、 2 9 . 4 8 、 3 2 . 3 1 、 3 6 . 9 0 、 4 4 . 3 8 、 4 6 . 0 2 、 4 7 . 4 5 、 5 0 . 1 5 、 5 5 . 7 7 、 5 5 . 9 1 、 6 1 . 0 9 、 6 2 . 5 3 、 6 3 . 5 0 、 1 0 8 . 3 8 、 1 1 1 . 7 5 、 1 2 6 . 3 0 、 1 2 7 . 7 4 、 1 2 8 . 9 3 、 1 2 9 . 6 7 、 1 3 4 . 1 3 、 1 3 5 . 6 5 、 1 4 7 . 6 6 、 1 4 7 . 9 8 、 2 0 8 . 7 3 ; HRMS - ( ESI + ) (  $\text{C}_{37}\text{H}_{49}\text{NO}_4\text{Si} + \text{H}$  ) [ M + H ]  $^{+}$ に関する計算値 6 0 0 . 3 5 0 9 、実測値 6 0 0 . 3 4 9 9 。

【 0 2 1 0 】

方法 1 3 ( + ) - テトラベナジン 1 5 の還元によるジヒドロテトラベナジン化合物 1 8 及び 1 9 のジアステレオマー混合物の製造

【 0 2 1 1 】

【 化 3 4 】



【 0 2 1 2 】

( + ) - T B Z ( 1 5 ) を 0 のエタノールに溶解した 0 . 1 1 M 溶液に  $\text{NaBH}_4$  ( 2 . 8 5 e q ) を添加した。反応混合物を室温で 6 0 分間攪拌した。溶媒を減圧下で注意深く除去し、残留物をジクロロメタンに溶解し、3 回分の飽和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  水溶液で洗浄した。水性洗液を 2 回分のジクロロメタンで逆抽出した。合わせた有機抽出液を乾燥し (  $\text{MgSO}_4$  ) 、濾過し、減圧下で濃縮することで、高真空下で静置すれば結晶化する無色の油状物を得た。粗生成物の精製は、 $\text{SiO}_2$  上でのクロマトグラフィー ( 2 . 5 ~ 5 %  $\text{MeOH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$  、溶出は 2 8 5 n m で観察した ) によって達成した。UV 活性画分を TLC によって再分析した。この手順で 2 種の生成物 1 8 及び 1 9 を単離した。主生成物 1 8 は無色の固体 ( 7 4 % ) であった。[  $^{26}\text{D}$  + 4 8 ( c 0 . 3 0 ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ) ;  $^1\text{H}$  NMR (  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  ) 0 . 9 3 ( d , J = 6 . 6 H z , 3 H ) 、 0 . 9 5 ( d , J = 6 . 6 H z , 3 H ) 、 1 . 0 4 ( d d d , J = 1 4 . 6 , 8 . 7 , 4 . 3 H z , 1 H ) 、 1 . 4 2 ( d d , J = 2 0 . 2 , 1 1 . 4 H z , 1 H ) 、 1 . 5 9 ( d d d , J = 1 3 . 7 , 9 . 6 , 3 . 3 H z , 1 H ) 、 1 . 6 4 - 1 . 7 8 ( m , 2 H ) 、 1 . 9 6 ( 見掛けの t , J = 1 1 . 4 H z , 1 H ) 、 2 . 2 7 ( b r s , 1 H ) 、 2 . 4 0 - 2 . 4 8 ( m , 1 H ) 、 2 . 5 4 ( d d d , J = 1 2 . 3 , 3 . 7 , 2 . 3 H z , 1 H ) 、 2 . 6 0 - 2 . 6 7 ( m , 1 H ) 、 2 . 9 5 - 3 . 0 9 ( m , 3 H ) 、 3 . 1 1 ( 見掛けの d , J = 1 1 . 1 H z , 1 H ) 、 3 . 3 5 ( d d d , J = 1 0 . 4 , 1 0 . 4 , 4 . 5 H z , 1 H ) 、 3 . 8 0 - 3 . 8 1 ( m , 6 H ) 、 6 . 6 0 ( s , 1 H ) 、 6 . 6 9 ( s , 1 H ) ;  $^{13}\text{C}$  NMR (  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  ) 2 1 . 6 1 、 2 4 . 0 2 、 2 5 . 3 3 、 2 9 . 3 0 、 3 9 . 6 8 、 4 0 . 8 1 、 4 1 . 5 8 、 5 1 . 8 3 、 5 5 . 7 4 、 5 5 . 9 1 、 6 0 . 0 2 、 6 0 . 9 2 、 7 4 . 3 2 、 1 0 8 . 4 2 、 1 1 1 . 7 3 、 1 2 6 . 6 8 、 1 2 9 . 7 6 、 1 4 7 . 3 5 、 1 4 7 . 6 1 ; HRMS - ( ESI + ) (  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_3 + \text{H}$  ) [ M + H ]  $^{+}$ に関する計算値 3 2 0 . 2 2 2 6 、実測値 3 2 0 . 2 2 4 2 。副生成物 1 9 は黄色の油状物 ( 4 % ) であった。 $^1\text{H}$  NMR (  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  ) 0 . 9 4 ( d , J = 6 . 6 H z , 3 H ) 、 0 . 9 6 ( d , J = 6 . 6 H z , 3 H ) 、 1 . 1 3 - 1 . 2 0 ( m , 1 H ) 、 1 . 2 4 - 1 . 3 4 ( m , 2 H ) 、 1 . 6 0 - 1 . 7 7 ( m , 2 H ) 、 1 . 8 9 - 2 .

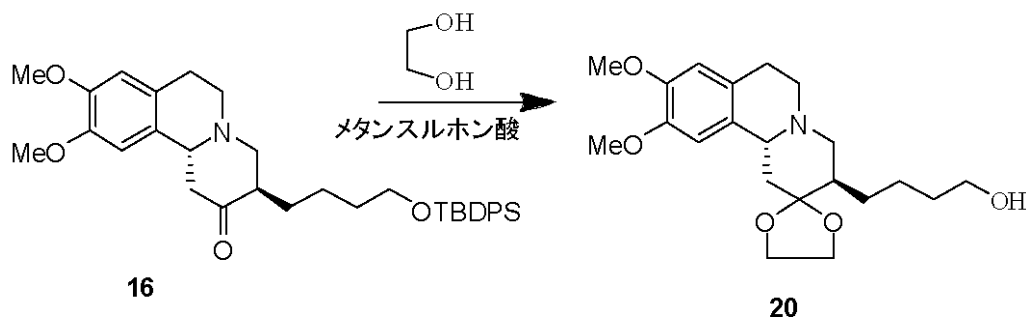
0.0 (m, 1H)、2.36 - 2.44 (m, 2H)、2.53 (dddd,  $J = 10.5$ ,  $10.5$ ,  $3.8$  Hz, 1H)、2.58 - 2.70 (m, 2H)、2.91 - 2.98 (m, 1H)、2.98 - 3.09 (m, 1H)、3.48 (見掛けの d,  $J = 11.6$  Hz, 1H)、3.80 - 3.82 (見掛けの s, 6H)、4.07 (見掛けの d,  $J = 3.1$  Hz, 1H)、6.60 (s, 1H)、6.68 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) 22.74、22.81、24.87、29.30、37.83、38.87、39.42、52.44、55.76、55.96、56.32、56.43、67.88、108.45、111.78、127.18、130.38、147.30、147.54。

【0213】

方法 14 TBZ 化合物 16 のケタール化

【0214】

【化 35】



10

20

【0215】

出発原料 16 (1.0 eq) をエチレングリコールに溶解した 87 mM 溶液にメタンスルホン酸 (1.76 eq) を添加した。反応混合物を密封容器内で 85 に加熱し、この温度に 20 時間保った。所定の時間後、反応混合物を 1 mL の飽和炭酸カリウム水溶液の添加によって奪活し、EtOAc を添加した。反応混合物を室温でさらに 1 時間攪拌した後、水性層及び有機層を分配して分離した。水性層を 3 回分の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出し、合わせた有機抽出液を乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮して黄色の油状物を得た。粗生成物の精製は、 $\text{SiO}_2$  上でのフラッシュクロマトグラフィー (1% トリエチルアミン - DCM ~ 1% トリエチルアミン - 9% メタノール - 90% DCM、溶出は 284 nm 及び 240 nm で観察した) によって行った。所望の生成物を含むと考えられるプールを集めることで、ケタール 20 を無色の油状物 (73%) として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) 1.03 - 1.15 (m, 1H)、1.20 - 1.35 (m, 2H)、1.37 - 1.61 (m, 4H)、1.87 - 1.99 (m, 1H)、2.08 - 2.17 (br. s, 1H)、2.20 - 2.29 (m, 2H)、2.42 - 2.51 (m, 1H)、2.55 - 2.64 (m, 1H)、2.92 - 3.03 (m, 3H)、3.27 (見掛けの d,  $J = 11$  Hz, 1H)、3.57 (見掛けの t,  $J = 6.3$  Hz, 2H)、3.758 (s, 3H)、3.764 (s, 3H)、3.92 - 4.00 (m, 2H)、4.00 - 4.09 (m, 2H)、6.56 (s, 1H)、6.57 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) 23.74、25.30、29.31、33.25、41.00、43.90、55.74、56.07、58.68、59.82、62.64、63.68、65.17、63.35、108.50、109.65、111.78、126.82、129.81、147.31、147.67; LRMS - (ESI+) ( $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_5 + \text{H}$ ) [M+H] $^+$ に関する計算値 378.23、実測値 378.25。

30

40

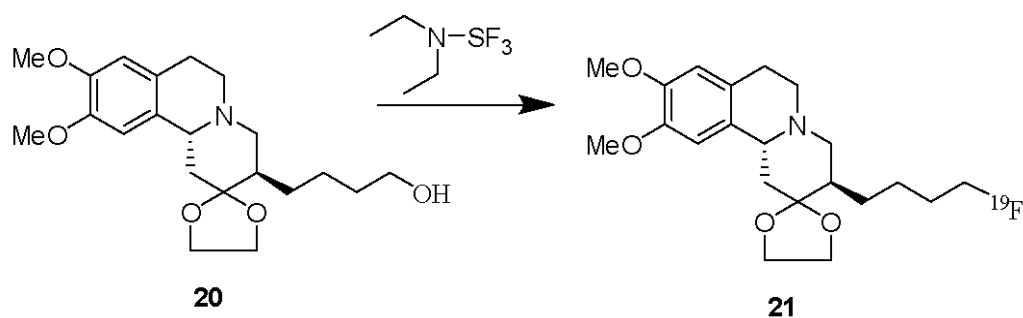
【0216】

方法 15 ヒドロキシケタール 20 のフッ素化

【0217】



## 【化 3 6】



10

## 【0 2 1 8】

出発ヒドロキシケタール 2 0 をジクロロメタンに溶解した 1 0 0 m M 溶液に D A S T 試薬 ( 2 . 2 e q . ) を室温で添加した。反応混合物を 1 6 時間撹拌した後、反応混合物を 1 m L の飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液の添加によって奪活した。水性層及び有機層を分配して分離し、水性層を 3 回分のジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出液を乾燥し ( M g S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、減圧下で濃縮して黄色の油状物を得、これを S i O <sub>2</sub> 上でのフラッシュクロマトグラフィー ( 1 % トリエチルアミン - D C M ~ 1 % トリエチルアミン - 5 % メタノール - 9 4 % D C M , 4 0 C V 、溶出は 2 8 4 n m 及び 2 4 0 n m で観察した ) によって精製した。精製生成物である - フルオロアルキルケタール 2 1 を黄色の油状物として収率 6 0 % で得た。単離した物質を追加の特性決定なしに次の段階に供した。

20

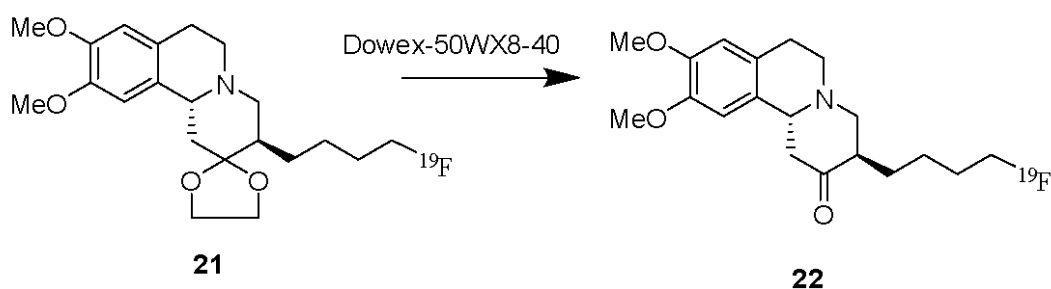
## 【実施例 1】

## 【0 2 1 9】

実施例 1 保護テトラペナジン化合物である - フルオロアルキルケタール 2 1 による - フルオロアルキルテトラペナジン化合物 2 2 の製造

## 【0 2 2 0】

## 【化 3 7】



30

## 【0 2 2 1】

出発フルオロアルキルケタール 2 1 を 3 : 1 T H F - 水に溶解した 8 m M 溶液に 0 . 1 8 g のダウエックス ( D O W E X ) 強酸性陽イオン交換樹脂を添加した。反応混合物を 6 5 ° C に加熱し、この温度に一晩保った。樹脂を飽和炭酸カリウム水溶液で洗浄し、混合物を 3 回分のジクロロメタン及び 3 回分のトルエンで抽出した。有機抽出液を合わせ、乾燥し ( M g S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を P h e n o m e n e x G e m i n i C <sub>18</sub> カラム 5 μ m ( 4 . 6 × 2 5 0 m m ) 上での半分取 H P L C ( 2 8 4 n m 及び 2 4 0 n m での U V 検出 ) によって 1 . 0 m L / 分の流量で精製した。次の勾配を使用した。即ち、1 0 0 % 0 . 1 m M T E A A 緩衝液 ( p H 7 ) を 3 分間保ち、次いで 2 5 分かけて 9 8 % M e C N / 2 % 0 . 1 m M T E A A 緩衝液 ( p H 7 ) まで傾斜させ、最後にこのレベルにさらに 1 2 分間保った。分析中にはカラムを室温に保った。主 U V 活性ピークは 3 4 . 8 分に溶出し、これを捕集して減圧下で濃縮することで、生成物を黄色

40

50

【 0 2 2 2 】

【 0 2 2 3 】

## 【化 3 8】



【 0 2 2 4 】

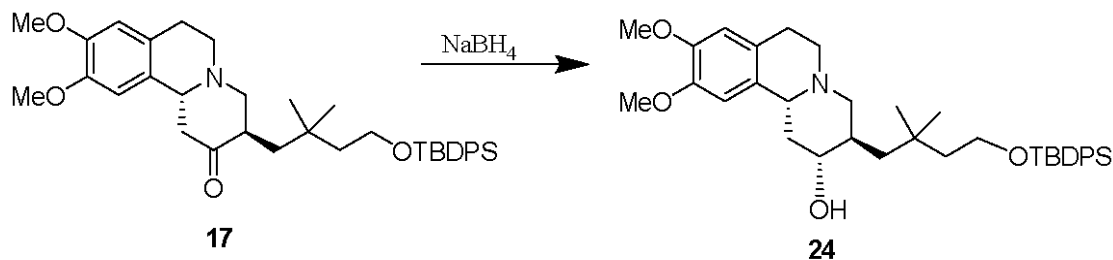
20

【 0 2 2 5 】

## 40

【 0 2 2 6 】

## 【化 3 9】



10

## 【 0 2 2 7】

テトラペナジン化合物 17 を 0 のエタノールに溶解した 0.1 M 溶液に  $\text{NaBH}_4$  (2.85 eq) を添加した。反応混合物を室温で 60 分間撹拌した。過剰の溶媒を減圧下で注意深く除去し、残留物をジクロロメタンに溶解し、3 回分の飽和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  水溶液で洗浄した。水性洗液を 2 回分のジクロロメタンで逆抽出した。合わせた有機抽出液を乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮して黄色の泡状物を得た。粗生成物であるジヒドロテトラペナジン化合物 24 の精製は、 $\text{SiO}_2$  上でのクロマトグラフィー (2.5 ~ 5 %  $\text{MeOH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、溶出は 285 nm で観察した) によって達成した。生成物 24 は無色の泡状物 (69 %) であった。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) 0.99 (s, 6 H)、1.02 - 1.06 (m, 1 H)、1.16 (s, 9 H)、1.48 (dd,  $J = 20.2, 11.4$  Hz, 1 H)、1.63 - 1.82 (m, 4 H)、2.06 (見掛けの t,  $J = 11.4$  Hz, 1 H)、2.47 (ddd,  $J = 3.8, 10.6, 10.6$  Hz, 1 H)、2.60 (ddd,  $J = 12.0, 3.4, 2.3$  Hz, 1 H)、2.68 (見掛けの br d,  $J = 15.4$  Hz, 1 H)、2.96 - 3.04 (m, 1 H)、3.05 - 3.14 (m, 2 H)、3.17 (見掛けの br d,  $J = 11.4$  Hz, 1 H)、3.31 (ddd,  $J = 9.3, 9.3, 4.3$  Hz, 1 H)、3.85 (s, 6 H)、3.87 - 3.92 (m, 2 H)、6.66 (s, 1 H)、6.75 (s, 1 H)、7.43 - 7.56 (m, 6 H)、7.76 - 7.86 (m, 4 H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) 19.10、26.83、27.67、27.77、29.28、32.73、39.98、40.64、42.21、44.66、49.89、51.75、55.77、55.94、61.02、61.24、62.71、73.88、108.46、111.79、126.62、127.76、129.70、134.10、135.68、147.44、147.69。ジヒドロテトラペナジン化合物 24 の環位置 2 のエピマーの少量を収率約 12 % で単離し、特性決定した。エピマー生成物 (2 - エピ - 24) は淡黄色の油状物であった。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) 0.92 (s, 6 H)、0.96 - 1.02 (m, 2 H)、1.08 (s, 9 H)、1.42 (dd,  $J = 14.5, 4.7$  Hz, 1 H)、1.61 - 1.71 (m, 3 H)、1.86 - 1.95 (m, 1 H)、2.35 (見掛けの dt,  $J = 13.7, 2.9$  Hz, 1 H)、2.43 (見掛けの t,  $J = 11.6$  Hz, 1 H)、2.51 (ddd,  $J = 11.4, 11.4, 3.9$  Hz, 1 H)、2.59 - 2.67 (m, 2 H)、2.88 - 2.95 (m, 1 H)、2.98 - 3.11 (m, 1 H)、3.45 (br d,  $J = 11.4$  Hz, 1 H)、3.76 - 3.88 (m, 8 H)、3.94 - 4.01 (m, 1 H)、6.61 (s, 1 H)、6.67 (s, 1 H)、7.40 - 7.54 (m, 6 H)、7.68 - 7.81 (m, 4 H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) 19.05、26.72、27.51、29.31、29.78、32.81、36.51、39.36、41.99、44.53、52.34、55.77、55.86、55.96、57.71、61.16、69.62、108.45、111.80、127.19、127.71、129.64、130.43、134.12、135.65、147.30、147.53。少量のエピマー (2 - エピ - 24) を、方法 19 (ヒドロキシメチン基を THP エーテルとして保護することによる 2 - エピ - 26 の製造)、方法 21 (t - ブチルジフェニルシリル基の除去による

20

30

40

50

2 - エピ - 28 の製造) 及び方法 23 (第一ヒドロキシ基と DAST との反応による 2 - エピ - 30 の製造) に類似した一連の段階によって転化し、次いで実施例 3 に記載された段階に類似した段階で T H P エーテル保護基を除去することにより、環位置 2 の配置が「R」ではなく「S」であることを除けばすべての点で化合物 32 と同一の構造を有する化合物である。フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン 2 - エピ - 32 (表 15 参照) を得た。中間体 2 - エピ - 28 は低分解能質量分析法によって特性決定した。L R M S - (E S I + ) (C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>N O<sub>5</sub> + H) [M + H]<sup>+</sup> に関する計算値 448.31、実測値 448.26。フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン 2 - エピ - 32 は高分解能質量分析法によって特性決定した。H R M S - (E S I + ) (C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>F N O<sub>3</sub> + H) [M + H]<sup>+</sup> に関する計算値 366.24445、実測値 366.24333。

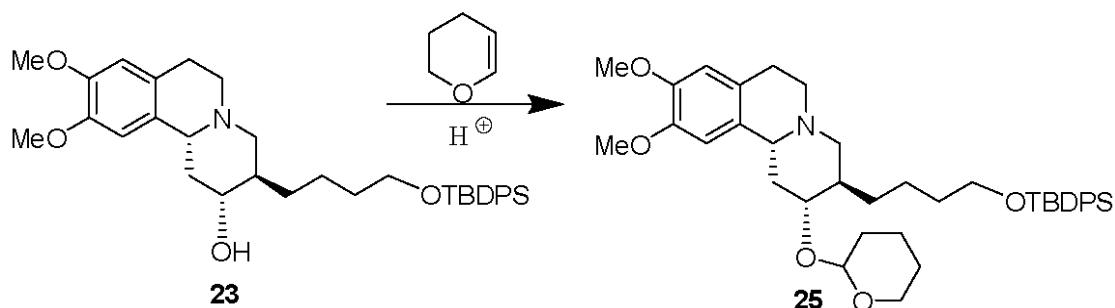
10

【0228】

方法 18 T H P 保護 D T B Z 化合物 25 の製造

【0229】

【化 40】



20

【0230】

出発ジヒドロテトラペナジン化合物 23 (1.0 eq) をジクロロメタンに溶解した 0.1 M 溶液にメタンスルホン酸 (1.1 eq) を添加し、次いでジヒドロピラン (2.2 eq) を添加した。反応物を 26 で 36 時間撹拌した。この時間後、反応混合物を飽和炭酸カリウム水溶液の添加によって奪活した。ジクロロメタンを添加し、水性層及び有機層を分配して分離した。水性層を 3 回分の C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> で抽出し、合わせた有機抽出液を乾燥し (M g S O<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮して黄色の油状物を得た。これを直ちに S i O<sub>2</sub> 上でのフラッシュクロマトグラフィー (1% トリエチルアミン - D C M ~ 1% トリエチルアミン - 5% メタノール - 94% D C M、溶出は 284 nm 及び 240 nm で観察した) による精製に供した。所望の生成物を含むと考えられる画分を減圧下で濃縮することで、保護ジヒドロテトラペナジン化合物 25 を、ジアステレオマーのほぼ 1:1 混合物として存在する淡黄色の油状物 (75%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (C D<sub>2</sub> C l<sub>2</sub>) 1.10 (s, 9 H)、1.48 - 1.65 (m, 8 H)、1.66 - 1.79 (m, 4 H)、1.80 - 1.90 (m, 1.5 H)、1.91 - 1.99 (m, 0.5 H)、1.99 - 2.11 (m, 1 H)、2.40 - 2.51 (m, 1 H)、2.62 - 2.68 (m, 1 H)、2.68 - 2.76 (m, 1 H)、2.95 - 3.16 (m, 3 H)、3.29 - 3.37 (m, 0.5 H)、3.49 - 3.58 (m, 1.5 H)、3.71 - 2.78 (dd, J = 9.4, 6.1 Hz, 2 H); 3.79 - 3.86 (m, 6 H)、3.86 - 3.94 (m, 1 H)、3.95 - 4.07 (m, 1 H)、4.65 - 4.71 (m, 0.5 H)、4.92 - 5.01 (m, 0.5 H)、6.60 - 6.64 (s, 1 H)、6.69 - 6.72 (s, 0.5 H)、6.72 - 6.75 (s, 0.5 H)、7.39 - 7.50 (m, 6 H)、7.68 - 7.77 (m, 4 H); <sup>13</sup>C NMR (C D<sub>2</sub> C l<sub>2</sub>) 19.16、19.69、20.24、23.17、23.23、25.65、25.67、25.72、26.74、29.43、29.46、29.78、29.

30

40

50

90、30.69、31.14、31.21、33.06、33.11、36.00、39.52、41.61、42.49、51.77、51.95、55.76、56.04、56.17、59.91、59.99、60.72、61.00、62.31、62.50、62.87、63.96、64.10、75.58、82.46、94.06、101.79、108.75、108.80、111.76、111.82、126.83、126.98、127.68、129.58、130.00、130.04、134.23、134.25、134.26、134.28、135.61、147.35、147.38、147.68、147.71。

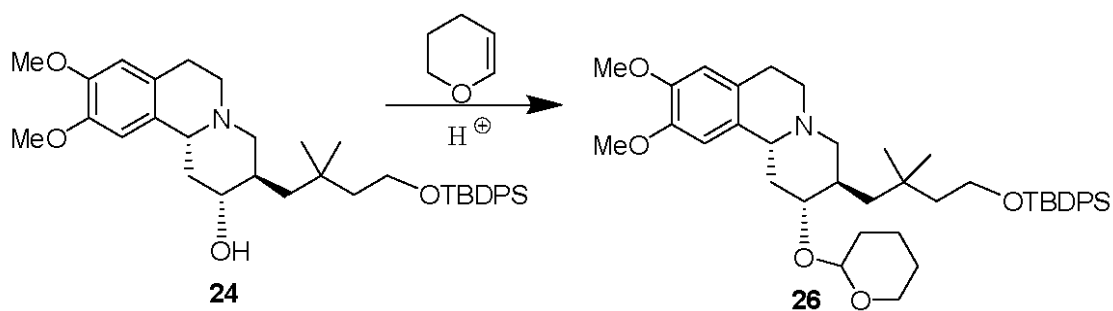
【0231】

方法19 THP保護DTBZ化合物26の製造

10

【0232】

【化41】



20

【0233】

出発ジヒドロテトラベナジン化合物24(1.0eq)をジクロロメタンに溶解した0.1M溶液にメタンスルホン酸(1.1eq)を添加し、次いでジヒドロピラン(2.2eq)を添加した。反応物を26で36時間撹拌した。この時間後、反応混合物を飽和炭酸カリウム水溶液の添加によって奪活した。ジクロロメタンを添加し、水性層及び有機層を分配して分離した。水性層を3回分のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出し、合わせた有機抽出液を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮することで、ジヒドロテトラベナジン化合物26をジアステレオマーのほぼ1:1混合物として存在する黄色の泡状物(99%)として得た。この粗生成物を追加の精製なしに次の段階に供した。

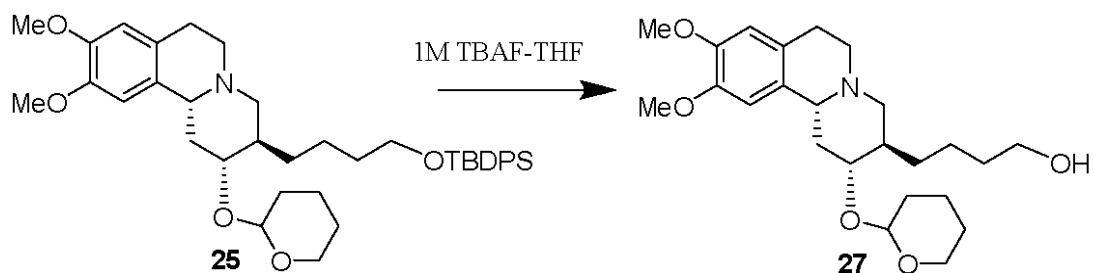
30

【0234】

方法20 - ヒドロキシアルキル保護ジヒドロテトラベナジン化合物27の製造

【0235】

【化42】



40

【0236】

保護ジヒドロテトラベナジン化合物25をTHFに溶解した0.3M溶液に、THF中の1.0Mテトラブチルアンモニウムフルオリド(TBAF)溶液(3.3eq)を添加

50

することで、最終反応濃度を出発原料 2 5 に関して  $0.15 \text{ M}$  とした。反応混合物を室温で  $14$  時間撹拌し続けた。混合物を脱イオン水で希釈し、 $3$  回分のジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出液を乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮して黄色の油状物を得た。粗物質を  $\text{SiO}_2$  上でのカラムクロマトグラフィー ( $1\%$  トリエチルアミン -  $\text{DCM} \sim 1\%$  トリエチルアミン -  $10\%$  メタノール -  $89\%$   $\text{DCM}$ 、溶出は  $284 \text{ nm}$  及び  $240 \text{ nm}$  で観察した) によって精製した。生成物である - ヒドロキシアルキル保護ジヒドロテトラペナジン化合物 2 7 は、幅の広いピークとして操作中に遅れて溶出した。生成物は、淡黄色の油状物として存在するジアステレオマーの  $1:1$  混合物 ( $60\%$ ) であった。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $1.11 - 1.33$  (m,  $2.0 \text{ H}$ )、 $1.48 - 1.66$  (m,  $8.0 \text{ H}$ )、 $1.69 - 1.80$  (m,  $2.5 \text{ H}$ )、 $1.81 - 1.95$  ( $1.5 \text{ H}$ )、 $1.98 - 2.13$  (m,  $1.0 \text{ H}$ )、 $2.21 - 2.38$  (m,  $1.0 \text{ H}$ )、 $2.40 - 2.52$  (m,  $1.0 \text{ H}$ )、 $2.58 - 2.67$  (m,  $1.5 \text{ H}$ )、 $2.70$  (ddd,  $J = 12.5, 3.8, 2.5 \text{ Hz}$ ,  $0.5 \text{ H}$ )、 $2.95 - 3.15$  (m,  $4.0 \text{ H}$ )、 $3.33$  (ddd,  $J = 9.5, 9.5, 4.5 \text{ Hz}$ ,  $0.5 \text{ H}$ )、 $3.51 - 3.59$  (m,  $1.5 \text{ H}$ )、 $3.62$  (見掛けの dd,  $J = 9.7, 6.3 \text{ Hz}$ ,  $2.0 \text{ H}$ )、 $3.81$  (見掛けの s,  $4.5 \text{ H}$ )、 $3.82$  (s,  $1.5 \text{ H}$ )、 $3.82 - 3.96$  (m,  $0.5 \text{ H}$ )、 $3.97 - 4.04$  (m,  $0.5 \text{ H}$ )、 $4.69$  (dd,  $J = 3.6, 2.8 \text{ Hz}$ ,  $0.5 \text{ H}$ )、 $4.89 - 4.94$  (m,  $0.5 \text{ H}$ )、 $6.60$  (見掛けの d,  $J = 1.8 \text{ Hz}$ ,  $1.0 \text{ H}$ )、 $6.70$  (見掛けの d,  $J = 3.5 \text{ Hz}$ ,  $1.0 \text{ H}$ ) ;  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $19.99$ 、 $20.19$ 、 $22.91$ 、 $23.16$ 、 $25.64$ 、 $25.66$ 、 $29.28$ 、 $29.32$ 、 $29.71$ 、 $29.78$ 、 $31.13$ 、 $31.32$ 、 $33.13$ 、 $33.24$ 、 $35.96$ 、 $39.35$ 、 $41.38$ 、 $42.32$ 、 $51.66$ 、 $51.85$ 、 $55.74$ 、 $56.01$ 、 $56.16$ 、 $59.82$ 、 $59.93$ 、 $60.68$ 、 $60.95$ 、 $62.32$ 、 $62.55$ 、 $62.83$ 、 $62.86$ 、 $75.96$ 、 $82.35$ 、 $94.72$ 、 $101.75$ 、 $108.71$ 、 $108.74$ 、 $111.71$ 、 $111.78$ 、 $126.71$ 、 $126.89$ 、 $129.78$ 、 $129.82$ 、 $147.34$ 、 $147.37$ 、 $147.69$ 、 $147.73$  ; LRMS - (ESI+) ( $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_5 + \text{H}$ ) [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ に関する計算値  $448.31$ 、実測値  $448.25$ 。

10

20

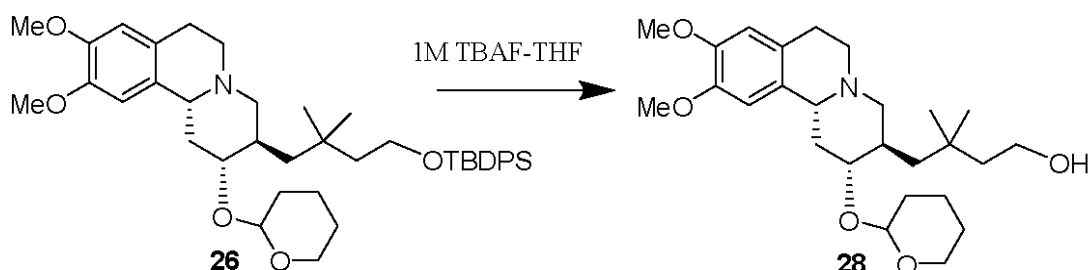
30

【0237】

方法 2 1 - ヒドロキシアルキル保護ジヒドロテトラペナジン化合物 2 8 の製造

【0238】

【化 4 3】



40

【0239】

二重保護ジヒドロテトラペナジン化合物 2 6 を  $\text{THF}$  に溶解した  $0.3 \text{ M}$  溶液に、 $\text{THF}$  中の  $1.0 \text{ M}$   $\text{TBAF}$  溶液 ( $3.3 \text{ eq}$ ) を添加することで、最終反応濃度を出発原料 2 6 に関して  $0.15 \text{ M}$  とした。反応混合物を室温で  $14$  時間撹拌し続けた。混合物を脱イオン水で希釈し、 $3$  回分のジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出液を乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮して黄色の油状物を得た。粗物質を  $\text{SiO}_2$  上でのカラムクロマトグラフィー ( $1\%$  トリエチルアミン -  $\text{DCM} \sim 1\%$  トリエチルアミン -  $1$

50

0%メタノール - 89%DCM、溶出は284nm及び240nmで観察した)によって精製した。生成物は、幅の広いピークとして操作中に遅れて溶出した。生成物である - ヒドロキシアルキル保護ジヒドロテトラペナジン化合物28は、無色の油状物として存在するジアステレオマーの1:1混合物(71%)であった。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

0.90 - 1.10 (m, 6.5H)、1.23 - 1.39 (m, 0.5H)、1.48 - 1.69 (m, 7.0H)、1.71 - 1.94 (m, 4.0H)、2.08 (m, 1.0H)、2.38 - 2.83 (m, 4.0H)、2.93 - 3.16 (m, 3.5H)、3.22 (ddd, J = 9.5, 9.5, 4.5 Hz, 0.5H)、3.40 - 3.60 (m, 1.5H)、3.61 - 3.76 (m, 2.0H)、3.77 - 3.91 (m, 6H)、3.92 - 4.06 (m, 1.5H)、4.62 - 4.83 (m, 0.5H)、4.83 - 5.09 (m, 0.5H)、6.60 (見掛けのd, J = 1.8 Hz, 1.0H)、6.70 (見掛けのd, J = 3.5 Hz, 1.0H); <sup>13</sup>C NMR(CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 19.96、25.67、27.62、27.71、27.89、29.26、29.30、31.18、31.28、32.78、35.87、37.52、38.28、39.34、41.47、41.95、45.18、45.29、51.50、51.74、55.72、55.99、56.15、59.12、59.19、60.60、60.85、62.58、62.71、62.82、62.94、76.16、83.14、94.56、102.07、108.75、111.73、111.81、126.69、126.86、129.86、129.93、147.33、147.37、147.67、147.73; LRMS - (ESI+) (C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>5</sub> + H) [M + H]<sup>+</sup>に関する計算値448.31、実測値448.25。

10

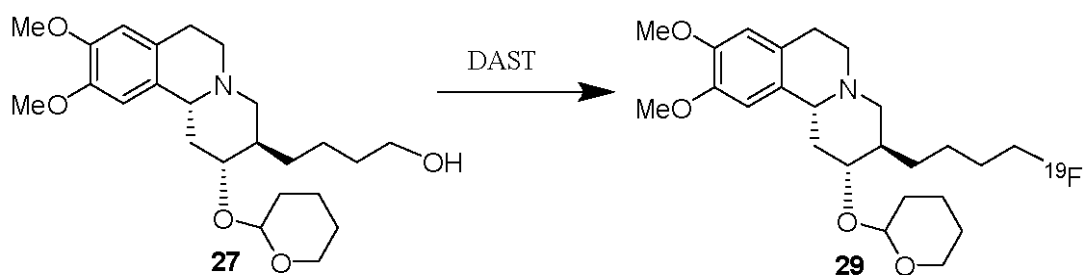
20

【0240】

方法22 - フルオロアルキル保護ジヒドロテトラペナジン化合物29の製造

【0241】

【化44】



30

【0242】

出発 - ヒドロキシアルキル保護ジヒドロテトラペナジン化合物27をジクロロメタンに溶解した60mM溶液にジエチルアミノ硫黄トリフルオリド(DAST、2.2eq.)を室温で添加した。反応物をこの温度で14時間攪拌し、次いで飽和炭酸カリウム水溶液の添加によって奪活した。水性層及び有機層を分配し、水性層を2回分のジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出液を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮してオレンジ色の油状物を得、これをSiO<sub>2</sub>上でのフラッシュクロマトグラフィー(1%トリエチルアミン - DCM ~ 1%トリエチルアミン - 10%メタノール - 89%DCM, 40CV、溶出は284nm及び240nmで観察した)によって精製した。所望の生成物は、幅の広いピークとして操作中に遅れて溶出した。生成物である - フルオロアルキル保護ジヒドロテトラペナジン化合物29は、ジアステレオマーの1:1混合物として存在する淡黄色の油状物(58%)であった。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1.12 - 1.31 (m, 2.0H)、1.50 - 1.67 (m, 6.0H)、1.66 - 1.91 (m, 6.0H)、1.99 - 2.12 (m, 1.0H)、2.39 - 2.51 (m, 1.0H)、2.59 - 2.67 m, 1.5H)、2.71 (ddd, J = 12.5, 3.8,

40

50

2.5 Hz, 0.5 H)、2.93 - 3.15 (m, 4.0 H)、3.33 (ddd, J = 9.3, 9.3, 4.5 Hz, 0.5 H)、3.49 - 3.59 (m, 1.5 H)、3.76 - 3.87 (m, 6.0 H)、3.88 - 3.94 (m, 0.5 H)、3.97 - 4.04 (m, 0.5 H)、4.42 (ddd, J = 6.1, 4.3, 6.1 Hz, 1.0 H)、4.54 (ddd, J = 6.1, 4.3, 6.1 Hz, 1.0 H)、4.66 - 4.74 (m, 0.5 H)、4.91 - 4.99 (m, 0.5 H)、6.56 - 6.66 (m, 1.0 H)、6.68 - 6.78 (m, 1.0 H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) 19.79、20.22、22.60、22.63、22.66、22.69、25.66、25.72、29.42、29.46、29.65、29.76、30.73、30.79、30.92、30.98、31.15、31.25、36.02、39.50、41.57、42.41、51.75、51.93、55.76、56.04、56.17、59.88、59.96、60.70、60.97、62.49、62.89、75.83、82.45、83.39、83.49、85.01、85.12、94.29、101.76、108.75、108.79、111.75、111.82、126.83、126.99、129.96、130.01、147.35、147.38、147.67、147.72; LRMS - (ESI+) ( $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{FNO}_4 + \text{H}$ )  $[\text{M} + \text{H}]^+$  に関する計算値 422.27、実測値 422.23。

10

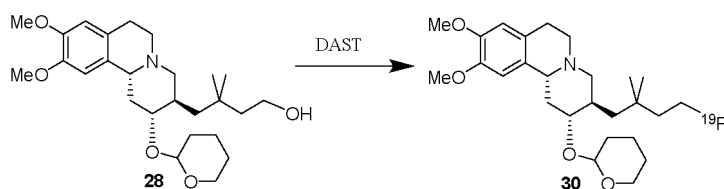
【0243】

方法 23 - フルオロアルキル保護ジヒドロテトラペナジン化合物 30 の製造

【0244】

20

【化 45】



【0245】

出発 - ヒドロキシルアルキル保護ジヒドロテトラペナジン化合物 28 をジクロロメタンに溶解した 60 mM 溶液にジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (DAST、2.2 eq.) を室温で添加した。反応物をこの温度で 14 時間攪拌し、次いで飽和炭酸カリウム水溶液の添加によって奪活した。水性層及び有機層を分配し、水性層を 2 回分のジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出液を乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮してオレンジ色の油状物を得、これを  $\text{SiO}_2$  上でのフラッシュクロマトグラフィー (1% トリエチルアミン - DCM ~ 1% トリエチルアミン - 10% メタノール - 89% DCM, 40 CV、溶出は 284 nm 及び 240 nm で観察した) によって精製した。所望の生成物は、幅の広いピークとして操作中に遅れて溶出した。生成物である - フルオロアルキル保護ジヒドロテトラペナジン化合物 30 は、ジアステレオマーの 1:1 混合物として存在する油状物 (46%) であった。単離した物質を追加の特性決定又は分析なしに次の段階に供した。

30

40

【実施例 2】

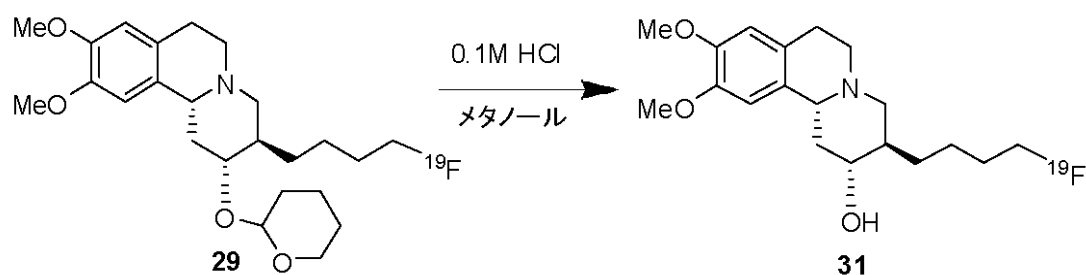
【0246】

実施例 2 - フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物 31 の製造

【0247】



## 【化 4 6】



10

## 【0248】

出発原料である  $\alpha$ -フルオロアルキル保護ジヒドロテトラペナジン化合物 **29** を MeOH 中の 0.1 M HCl に溶解することで、出発原料 **29** の 26 mM 溶液を得た。反応混合物を室温で 1.5 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を高真空下で 1 時間乾燥した。残留物を炭酸カリウム水溶液で処理し、3 回分のジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン抽出液を乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮することで、所望の生成物である  $\alpha$ -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン **31** を無色の固体 (99%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1.15 - 1.26 (m, 1H)、1.47 (m, 2H)、1.54 - 1.91 (m, 6H)、2.05 (見掛けの t, J = 11.4 Hz, 1H)、2.43 - 2.51 (m, 1H)、2.56 (ddd, J = 12.3, 3.8, 2.5 Hz, 1H)、2.60 - 2.68 (m, 1H)、2.96 - 3.09 (m, 3H)、3.15 (見掛けの d, J = 11.1 Hz, 1H)、3.42 (ddd, J = 9.5, 9.5, 4.6 Hz, 1H)、3.81 (s, 6H)、4.42 (t, J = 6.1 Hz, 1H)、4.54 (t, J = 6.1 Hz, 1H)、6.61 (s, 1H)、6.70 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 22.80 (d<sub>C<sup>+</sup>-C-C-F</sub>, J = 5.1 Hz)、29.41、29.80、30.99 (d<sub>C<sup>+</sup>-C-F</sub>, J = 19.0 Hz)、41.02、43.91、51.93、55.90、56.07、59.79、61.05、74.00、84.36 (d<sub>C<sup>+</sup>-F</sub>, J = 163.2 Hz)、108.58、111.88、126.79、129.68、147.55、147.82; LRMS - (ESI+) (C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H) [M + H]<sup>+</sup>に関する計算値 338.21、実測値 338.20。

20

30

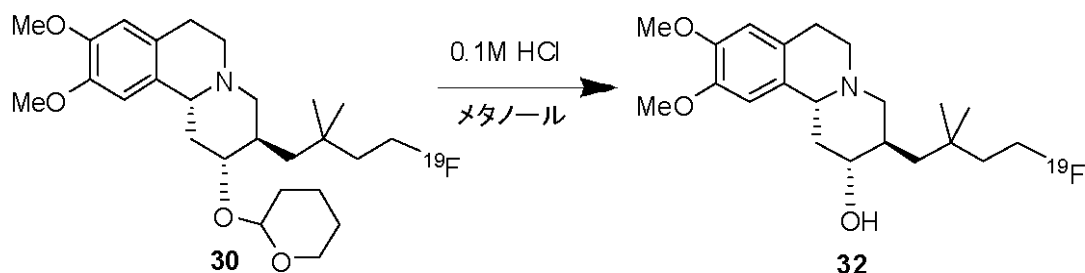
## 【実施例 3】

## 【0249】

実施例 3  $\alpha$ -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物 **32** の製造

## 【0250】

## 【化 4 7】



40

## 【0251】

出発原料を MeOH 中の 0.1 M HCl に溶解することで、出発原料 **30** の 26 mM 溶液を得た。反応混合物を室温で 1.5 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を

50

高真空下で1時間乾燥した。残留物を炭酸カリウム水溶液で処理し、3回分のジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン抽出液を乾燥し( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮することで、所望の生成物である -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン32を無色の固体(99%)として得た。 $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) 0.92 - 0.97(m, 1H)、1.01(s, 6H)、1.03 - 1.11(m, 1H)、1.42(q,  $J = 11.4\text{ Hz}$ , 1H)、1.62 - 1.85(m, 1H)、2.06(t,  $J = 11.4\text{ Hz}$ , 1H)、2.39 - 2.49(m, 1H)、2.57(ddd,  $J = 12.3, 3.8, 2.5\text{ Hz}$ , 1H)、2.60 - 2.68(m, 1H)、2.94 - 3.08(m, 3H)、3.14(見掛けのd,  $J = 11.1\text{ Hz}$ , 1H)、3.33(ddd,  $J = 9.5, 9.5, 4.6\text{ Hz}$ , 1H)、3.81(s, 6H)、4.54(ddd, 6.2, 6.2, 2.0 Hz, 1H)、4.66(ddd, 6.2, 6.2, 1.8 Hz, 1H)、6.60(s, 1H)、6.69(s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) 27.47、27.65、29.33、32.65( $d_{\text{C}^+-\text{C}-\text{F}}$ ,  $J = 4.4\text{ Hz}$ )、40.09、40.87、42.07( $d_{\text{C}^+-\text{C}-\text{F}}$ ,  $J = 17.6\text{ Hz}$ )、42.09、51.75、55.78、55.94、60.94、62.64、74.09、82.16( $d_{\text{C}^+-\text{F}}$ ,  $J = 161.7\text{ Hz}$ )、108.40、111.76、126.69、129.73、147.42、147.66; HRMS - (ESI+) ( $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{FNO}_3 + \text{H}$ ) [M + H] $^+$ に関する計算値366.24445、実測値366.24404。

10

20

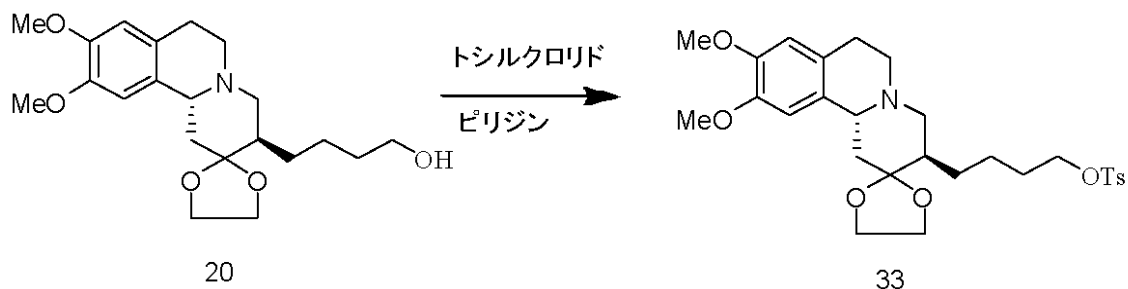
【実施例4】

【0252】

実施例4 中間体の保護テトラペナジンアルコール20による親フッ素性保護テトラペナジントシレート33の製造

【0253】

【化48】



30

40

【0254】

- ヒドロキシアリール保護TBZ化合物20のピリジン溶液にトルエンスルホニルクロリド(トシルクロリド、1.5当量)を添加し、混合物を0℃で攪拌し、薄層クロマトグラフィー(tlc)によって定期的にモニターする。tlcが発効アルコール20の完全な消費を示したとき、反応混合物を氷冷水及びEtOAcの添加によって奪活する。有機層を水、1M HCl(5x)、飽和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 及びブラインで順次に洗浄する。有機層を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて親フッ素性保護TBZトシレート33を得る。

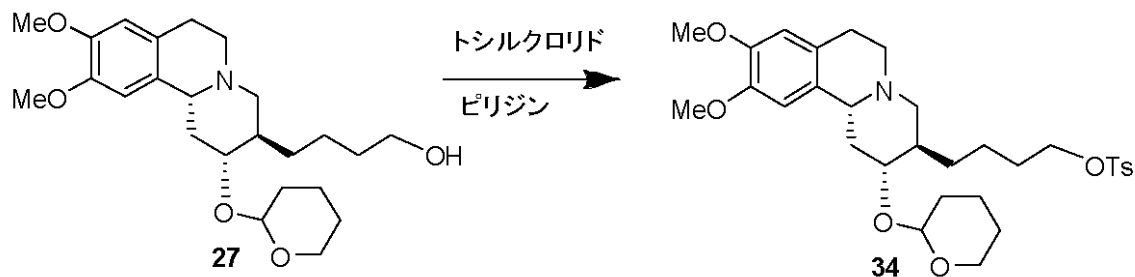
【実施例5】

【0255】

実施例5 中間体の保護テトラペナジンアルコール27による親フッ素性保護テトラペナジントシレート34の製造

【0256】

## 【化 4 9】



10

## 【 0 2 5 7】

- ヒドロキシアルキル保護 T B Z 化合物 2 7 のピリジン溶液にトルエンシルホニルクロリド (トシルクロリド、1 . 5 当量) を添加し、混合物を 0 で攪拌し、薄層クロマトグラフィー ( t l c ) によって定期的にモニターする。 t l c が出発アルコール 2 0 の完全な消費を示したとき、反応混合物を氷冷水及び E t O A c の添加によって奪活する。有機層を水、1 M H C l ( 5 x )、飽和 N a<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> 及びブラインで順次に洗浄する。有機層を無水 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて親フッ素性保護 T B Z トシレート 3 4 を得る。

## 【実施例 6】

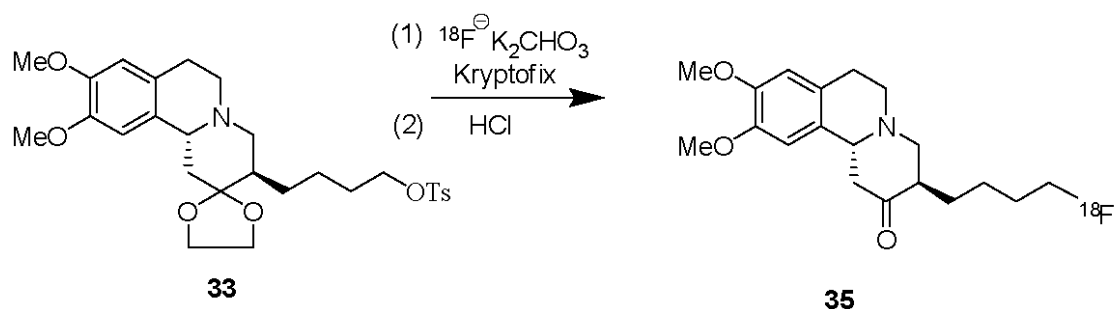
## 【 0 2 5 8】

20

## 実施例 6 P E T イメージング剤 3 5 の製造

## 【 0 2 5 9】

## 【化 5 0】



30

## 【 0 2 6 0】

[ <sup>18</sup> F ] K F 溶液 ( 約 1 m L ) を、水中に F - 1 8 を含むバイアルから陰イオン交換樹脂 ( C h r o m a f i x、3 0 - P S - H C O<sub>3</sub>、A B X ) に通す。次いで、炭酸カリウム ( 約 2 m g ) 及びクリプトフィックス ( K r y p t o f i x ) 2 2 1 ( 約 1 6 m g ) を含むアセトニトリル及び水の 4 : 1 溶液約 1 m L を用いて、固定化された F - 1 8 フッ化物イオンを反応バイアルに移す。バイアルを窒素流及び部分真空下で 4 0 に加熱することで、水の共沸除去を行う。追加の乾燥アセトニトリル ( 1 m L ) を添加して蒸発させる。この共沸乾燥プロトコルを 3 回繰り返す。最終蒸発段階後、親フッ素性保護 T B Z トシレート 3 3 ( 約 2 m g ) を含むジメチルホルムアミド及びアセトニトリルの混合物 ( 約 1 m L ) を添加し、バイアルを密封する。反応混合物を攪拌しながら 1 0 0 で 1 0 分間加熱し、次いで室温に冷却する。出発トシレート 3 3 及び生成物の F - 1 8 - フルオロアルキル保護テトラペナジンを含む生成物混合物を水 ( 1 0 m L ) で希釈し、S e p - P a k カートリッジに通す。次いで、カートリッジを水 ( 3 x ) で洗浄することで、未反応のフッ化物イオン及び生成物混合物の他の水溶性成分を除去する。次いで、放射性標識 - フルオロアルキル保護テトラペナジン化合物及び出発トシレート 3 3 をアセトニトリルでカートリッジから溶出させる。次いで、大部分のアセトニトリルを蒸発させ、残留物を塩酸 ( H C l ) を含む水性メタノールに溶解し、6 0 で加熱する。混合物を再び水で約

40

50

2 mL に希釈し、分取逆相 HPLC にかけることで、アセトニトリル及び水の混合物中に精製トレーサーを得る。所望のトレーサーを含む画分を蒸留脱イオン水で 5 倍に希釈し、Sep-Pak カートリッジに通す。カートリッジを水で洗浄し、次いで窒素で 3 分間パーズする。エタノール又はジメチルスルホキシドを用いて Sep-Pak から溶出させることで化合物 35 を単離する。窒素流下でエタノールを除去し、及び / 又は適当量の食塩水を添加することで、PET イメージング剤 35 を含む水性製剤を得る。

【実施例 7】

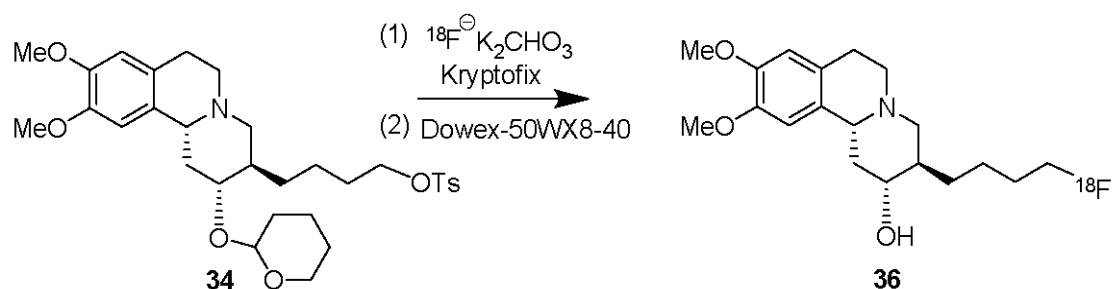
【0261】

実施例 7 PET イメージング剤 36 の製造

【0262】

10

【化 51】



20

【0263】

[ $^{18}\text{F}$ ] KF 溶液 (約 1 mL) を、水中に F-18 を含むバイアルから陰イオン交換樹脂 (Chromafix、30-PS-HCO<sub>3</sub>、ABX) に通す。次いで、炭酸カリウム (約 2 mg) 及びクリプトフィックス 221 (約 16 mg) を含むアセトニトリル及び水の 4 : 1 溶液約 1 mL を用いて、固定化された F-18 フッ化物イオンを反応バイアルに移す。バイアルを窒素流及び部分真空下で 40 ° に加熱することで、水の共沸除去を行う。追加の乾燥アセトニトリル (1 mL) を添加して蒸発させる。この共沸乾燥プロトコルを 3 回繰り返す。最終蒸発段階後、親フッ素性保護 TBZ トシレート 34 (約 2 mg) を含むジメチルホルムアミド及びアセトニトリルの混合物 (約 1 mL) を添加し、バイアルを密封する。反応混合物を攪拌しながら 100 ° で 10 分間加熱し、次いで室温に冷却する。出発トシレート 34 及び中間体の F-18 -フルオロアルキル保護テトラペナジンを含む生成物混合物を水 (10 mL) で希釈し、Sep-Pak カートリッジに通す。次いで、カートリッジを水 (3 x) で洗浄することで、未反応のフッ化物イオン及び生成物混合物の他の水溶性成分を除去する。次いで、放射性標識 -フルオロアルキル中間体及び出発トシレート 34 をアセトニトリルでカートリッジから溶出させ、ダウエックス強酸性陽イオン交換樹脂を含む水によって 65 ° で 10 分間処理する。次いで、反応混合物を濾過し、水で約 2 mL に希釈し、分取逆相 HPLC にかけることで、アセトニトリル及び水の混合物中に精製トレーサーを得る。所望のトレーサーを含む画分を蒸留脱イオン水で 5 倍に希釈し、Sep-Pak カートリッジに通す。カートリッジを水で洗浄し、次いで窒素で 3 分間パーズする。エタノール又はジメチルスルホキシドを用いて Sep-Pak から溶出させることで化合物 36 を単離する。窒素流下でエタノールを除去し、及び / 又は適当量の食塩水を添加することで、PET イメージング剤 36 を含む水性製剤を得る。

30

40

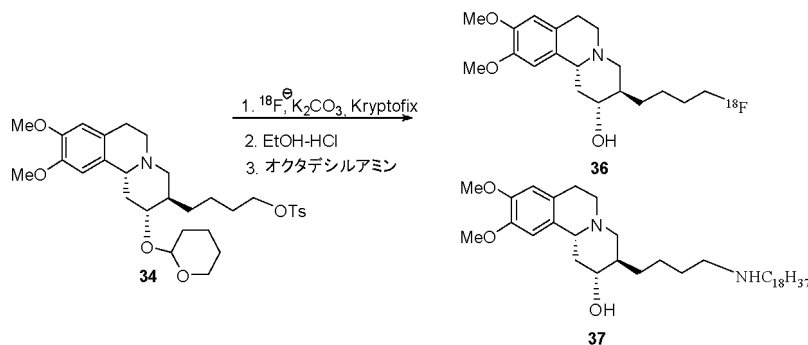
【実施例 8】

【0264】

実施例 8 別法による PET イメージング剤 36 の製造

【0265】

## 【化 5 2】



10

## 【 0 2 6 6】

[ $^{18}\text{F}$ ] KF 溶液 (約 1 mL) を、水中に F - 18 を含むバイアルから陰イオン交換樹脂 (Chromafix、30 - PS - HCO<sub>3</sub>、ABX) に通す。次いで、炭酸カリウム (約 2 mg) 及びクリプトフィックス 221 (約 16 mg) を含むアセトニトリル及び水の 4 : 1 溶液約 1 mL を用いて、固定化された F - 18 フッ化物イオンを反応バイアルに移す。バイアルを窒素流及び部分真空下で 40 ° に加熱することで、水の共沸除去を行う。追加の乾燥アセトニトリル (1 mL) を添加して蒸発させる。この共沸乾燥プロトコルを 3 回繰り返す。最終蒸発段階後、親フッ素性保護 TBZ トシレート 34 (約 2 mg) を含むジメチルホルムアミド及びアセトニトリルの混合物 (約 1 mL) を添加し、バイアルを密封する。反応混合物を撈拌しながら 100 ° で 10 分間加熱し、次いで室温に冷却する。出発トシレート 34 及び生成物の F - 18 - フルオロアルキル保護ジヒドロテトラペナジン中間体を含む生成物混合物を窒素流下で濃縮し、残留物を HCl を含むエタノールに溶解し、混合物を短時間加熱して THP 保護基の除去を行う。次いで、過剰のオクタデシルアミン (約 5 mg) 及び炭酸カリウム (約 2 mg) を添加し、混合物を 60 ° で 5 分間加熱して未反応のトシレート基を対応するオクタデシルアミンに転化させる。次いで、生成物混合物を水 (10 mL) で希釈し、Sep - Pak カートリッジに通す。次いで、カートリッジを水 (3 ×) で洗浄することで、未反応のフッ化物イオン及び生成物混合物の他の水溶性成分を除去する。次いで、放射性標識 - フルオロアルキル化合物 36 及び対応するオクタデシルアミン付加物 37 をアセトニトリルでカートリッジから溶出させる。混合物を再び水で約 2 mL に希釈し、分取逆相 HPLC にかけることで、アセトニトリル及び水の混合物中に精製トレーサーを得る。所望のトレーサーを含む画分を蒸留脱イオン水で 5 倍に希釈し、Sep - Pak カートリッジに通す。カートリッジを水で洗浄し、次いで窒素で 3 分間パージする。エタノール又はジメチルスルホキシドを用いて Sep Pak から溶出させることで化合物 36 を単離する。窒素流下でエタノールを除去し、及び / 又は適当量の食塩水を添加することで、PET イメージング剤 36 を含む水性製剤を得る。

20

30

## 【 0 2 6 7】

## VMAT - 2 に対する - フルオロアルキル化合物の結合親和性の測定

40

本発明によって提供される - フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物 31、32 及び 2 - エピ - 32 に関して VMAT - 2 結合親和性を測定した。VMAT - 2 結合親和性の測定は、プロトコル Cat. No. 100 - 0751 を用いて Novascreeen Biosciences Corporation (ハノーヴァー、米国メリーランド州) により実施された。Novascreeen, Inc. は、製薬業界のための生物学的アッセイの商業的提供者である。結合親和性データを以下の表 15 に示すが、これらは本発明の - フルオロアルキル化合物が DTBZ 対照品 (比較例 1) に比べて非常に高い結合親和性を有することを例示している。 - フルオロアルキル化合物 31、32 及び 2 - エピ - 32 に関して得られたデータは、環位置 3 のフルオロアルキル置換 (これは、TBZ 及び DTBZ に比べ、生物学的活性分子中の水素がフッ素で置換される場合に必

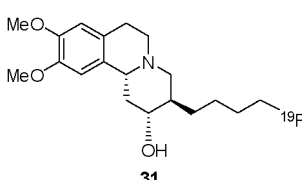
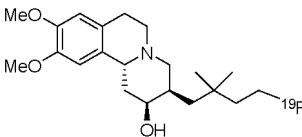
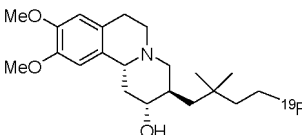
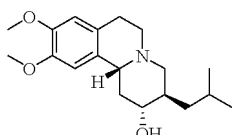
50

ず生じる不確実性をもって環位置 3 の基のサイズ及び親油性の変化を合併する構造変化である) が意外にも許容されることを示している。加えて、ナノモル (nM) 濃度単位で表された結合定数  $K_i$  は、VMAT-2 バイオマーカーに対する本発明の  $\alpha$ -フルオロアルキル化合物の非常に高い親和性を表している。

【 0 2 6 8 】

【 表 1 5 】

表15  $\alpha$ -フルオロアルキル化合物 **31**, **32**及び2-epi-**32**, (+)DTBZ **18**の VMAT-2結合親和性

化合物番号	構造	$K_i$ (nM)
<b>31</b>		6.4
2-epi- <b>32</b>		2.6
<b>32</b>		0.45
(+)-DTBZ ( <b>18</b> )		3.0

10

20

30

【 実 施 例 9 】

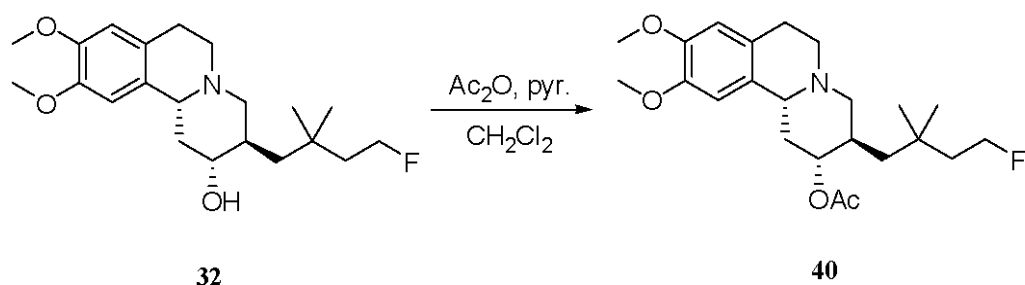
【 0 2 6 9 】

実施例 9 (2R, 3R, 11bR) - 3 - (4 - フルオロ - 2, 2 - ジメチルブチル) - 9, 10 - ジメトキシ - 2, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 1H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - イルアセテート 40 の製造

40

【 0 2 7 0 】

## 【化 5 3】



10

## 【0 2 7 1】

10 mg (27 μmol) の -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物 3 2 を 0 の無水ジクロロメタン 250 μL に溶解した溶液に、4.4 μL (2 当量、54 μmol) の無水ピリジンを添加し、次いで 3.1 μL (1.2 当量、32.4 μmol) の無水酢酸を添加する。反応混合物を撹拌し続けながら、14 時間かけてゆっくりと室温まで加温する。反応の進行を HPLC - MS によって追跡する。次いで、反応混合物を 1 mL の飽和塩化アンモニウム水溶液の添加によって奪活し、さらに 750 μL のジクロロメタンで希釈する。水性層及び有機層を分配して分離し、水性層をさらに 2 回分 (各 1 mL) のジクロロメタンで抽出する。合わせた有機抽出液を 3 mL のブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮することで、粗 -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジンアセテート 4 0 を得る。これは分取逆相 HPLC によって精製できる。

20

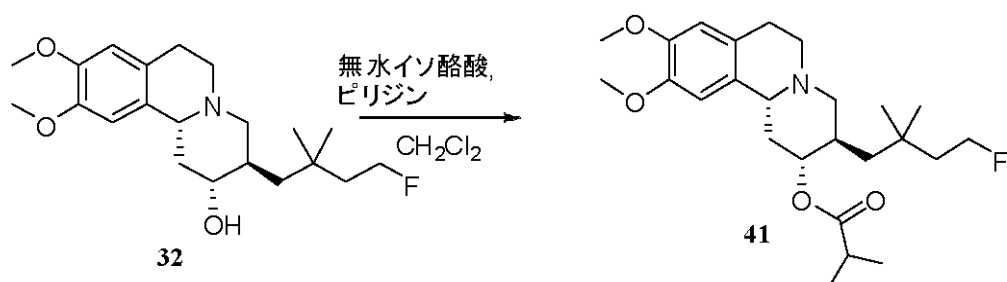
## 【実施例 1 0】

## 【0 2 7 2】

実施例 1 0 (2R, 3R, 11bR) - 3 - (4 - フルオロ - 2, 2 - ジメチルブチル) - 9, 10 - ジメトキシ - 2, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 1H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - イルイソブチレート 4 1

## 【0 2 7 3】

## 【化 5 4】



30

## 【0 2 7 4】

10 mg (27 μmol) の -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物 3 2 を 0 の無水ジクロロメタン 250 μL に溶解した溶液に、4.4 μL (2 当量、54 μmol) の無水ピリジンを添加し、次いで 5.4 μL (1.2 当量、32.4 μmol) の無水イソ酪酸を添加する。反応混合物を撹拌し続けながら、14 時間かけてゆっくりと室温まで加温する。反応の進行を HPLC - MS によって追跡する。次いで、反応混合物を 1 mL の飽和塩化アンモニウム水溶液の添加によって奪活し、さらに 750 μL のジクロロメタンで希釈する。水性層及び有機層を分配して分離し、水性層をさらに 2 回分 (各 1 mL) のジクロロメタンで抽出する。合わせた有機抽出液を 3 mL のブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮することで、粗 -フルオロアルキルジヒドロテトラペナジンイソブチレート 4 1 を得る。これは分取逆相 HPLC によって精製

40

50

できる。

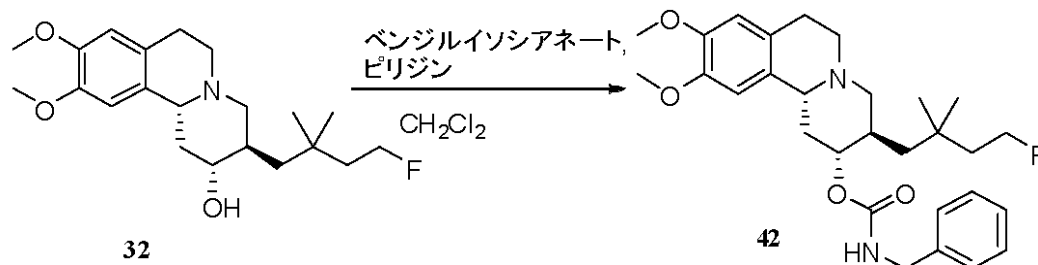
【実施例 1 1】

【0 2 7 5】

実施例 1 1 (2 R, 3 R, 1 1 b R) - 3 - (4 - フルオロ - 2, 2 - ジメチルブチル) - 9, 1 0 - ジメトキシ - 2, 3, 4, 6, 7, 1 1 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - イルベンジルカルバメート 4 2

【0 2 7 6】

【化 5 5】



10

【0 2 7 7】

1 0 m g (2 7 μ m o l) の - フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物 3 2 を 0 の無水ジクロロメタン 2 5 0 μ L に溶解した溶液に、4 . 4 μ L (2 当量、5 4 μ m o l) の無水ピリジンを添加し、次いで 4 . 0 μ L (1 . 2 当量、3 2 . 4 μ m o l) のベンジルイソシアネートを添加する。反応混合物を撹拌し続けながら、1 4 時間かけてゆっくりと室温まで加温する。反応の進行を H P L C - M S によって追跡する。次いで、反応混合物を 1 m L の飽和塩化アンモニウム水溶液の添加によって奪活し、さらに 7 5 0 μ L のジクロロメタンで希釈する。水性層及び有機層を分配して分離し、水性層をさらに 2 回分 (各 1 m L) のジクロロメタンで抽出する。合わせた有機抽出液を 3 m L のブラインで洗浄し、乾燥し (M g S O<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮することで、粗 - フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン N - ベンジルカルバメート 4 2 を得る。これは分取逆相 H P L C によって精製できる。

20

30

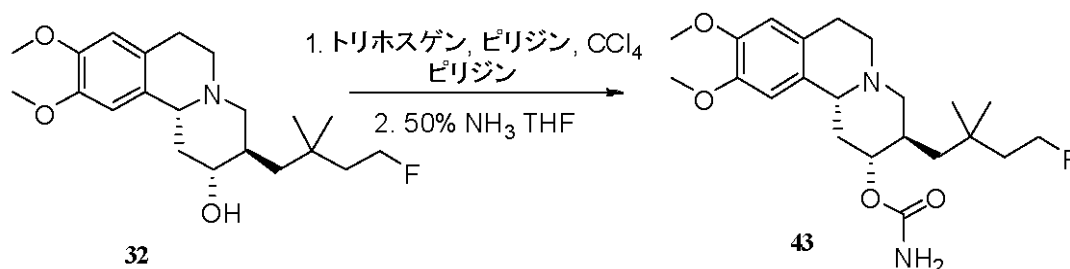
【実施例 1 2】

【0 2 7 8】

実施例 1 2 (2 R, 3 R, 1 1 b R) - 3 - (4 - フルオロ - 2, 2 - ジメチルブチル) - 9, 1 0 - ジメトキシ - 2, 3, 4, 6, 7, 1 1 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - イルカルバメート 4 3

【0 2 7 9】

【化 5 6】



40

【0 2 8 0】

1 0 m g (2 7 μ m o l) の - フルオロアルキルジヒドロテトラペナジン化合物 3 2 を 1 5 0 μ L の四塩化炭素に溶解した撹拌溶液に、トリホスゲン (3 . 9 m g、1 3 . 2

50



$\mu\text{mol}$ ) を  $150\ \mu\text{L}$  の四塩化炭素及び  $2.6\ \mu\text{L}$  ( $1.2$  当量、 $32.4\ \mu\text{mol}$ ) の無水ピリジンに懸濁した懸濁液を添加する。得られた溶液を密封容器内において  $55 \sim 60$  で  $6$  時間撹拌する。所定の時間後、反応混合物を室温に冷却し、混合物を  $250\ \mu\text{L}$  のジクロロメタンで希釈する。混合物を  $2$  回分 (各  $200\ \mu\text{L}$ ) の水及び  $1$  回分 ( $200\ \mu\text{L}$ ) のブラインで洗浄し、乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮することで、粗クロロホルメートを得る。粗物質を  $60\ \mu\text{L}$  の THF に溶解し、氷浴中で冷却する。この溶液に、 $60\ \mu\text{L}$  の  $50\%$  アンモニア水溶液を激しく撹拌しながら添加する。反応混合物を撹拌し続けながら、 $14$  時間かけてゆっくりと室温まで加温する。過剰のアンモニアを乾燥窒素流下で除去する。残留物を  $2\ \text{mL}$  のジクロロメタンに溶解し、 $1\ \text{mL}$  のブラインで洗浄する。有機層を集め、水性層をさらに  $1\ \text{mL}$  のジクロロメタンで洗浄する。有機抽出液を乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮することで、粗 - フルオロアルキルジヒドロテトラベナジンカルバメート 43 を得る。これは分取逆相 HPLC によって精製できる。

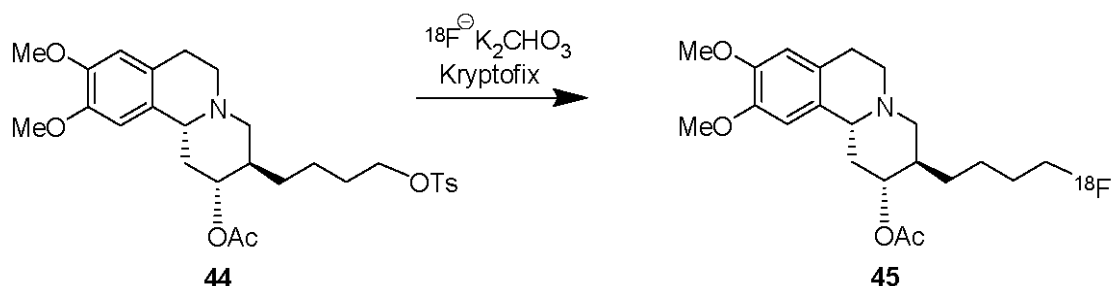
【実施例 13】

【0281】

実施例 13 PET イメージング剤 45 の製造

【0282】

【化 57】



【0283】

遮蔽フード内に収容されかつ窒素バージ入口及び磁気回転棒を備えたテフロン (登録商標) 内張り反応バイアルに、F-18 フッ化物イオン、炭酸カリウム (約  $1\ \text{mg}$ ) 及びクリプトフィックス 221 (約  $10\ \text{mg}$ ) を含む水性アセトニトリル溶液約  $1$  ミリリットルを加える。バイアルを窒素流下で  $100$  に加熱することで、水の共沸除去を行う。追加の乾燥アセトニトリル ( $1\ \text{mL}$ ) を添加して蒸発させる。この共沸乾燥プロトコルを  $3$  回繰り返す。最終蒸発段階後、親フッ素性アセテート保護 DTBZ トシレート 44 ( $2\ \text{mg}$ ) を含むジメチルホルムアミド及びアセトニトリルの混合物 (約  $1\ \text{mL}$ ) を添加し、バイアルを密封する。反応混合物を撹拌しながら  $100$  で  $10$  分間加熱し、次いで室温に冷却する。出発トシレート 44 及び中間体の F-18 - フルオロアルキル保護ジヒドロテトラベナジンを含む生成物混合物を水 ( $10\ \text{mL}$ ) で希釈し、Sep-Pak カートリッジに通す。次いで、カートリッジを水 ( $3 \times$ ) で洗浄することで、未反応のフッ化物イオン及び生成物混合物の他の水溶性成分を除去する。次いで、放射性標識 PET イメージング剤 45 及び出発トシレート 44 をアセトニトリルでカートリッジから溶出させる。次いで、大部分のアセトニトリルを蒸発させ、残留物をアセトニトリルに溶解し、濾過し、分取逆相 HPLC にかけることで、PET イメージング剤 45 を含む水性製剤を得る。(トシレート 44 は、環位置 2 の遊離ヒドロキシ基のアセチル化、次いで t-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基の脱保護及び得られた第一アルコールのトシル化によってジヒドロテトラベナジン化合物 23 から製造できる。)

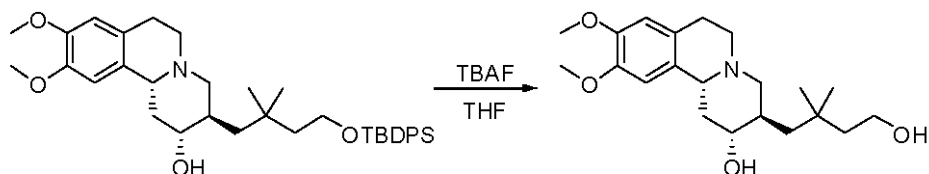
【実施例 14】

【0284】

実施例 14 (2R, 3R, 11bR) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルブチル) - 9, 10 - ジメトキシ - 2, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 1H - ピリド[2, 1-a]イソキノリン - 2 - オール

【0285】

【化58】



10

【0286】

出発原料 (54 mg、90  $\mu\text{mol}$ ) を 2.0 mL の THF 中 0.5 M TBAF に溶解した。反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。所定の時間後、反応混合物をブラインの添加によって奪活し、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出液を乾燥し、減圧下で濃縮し、次いで直ちに  $\text{SiO}_2$  上でのフラッシュクロマトグラフィー (12 g カラム、(この操作ではジクロロメタン及びメタノールの両方を 0.1 % トリエチルアミンでスパイクした)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 2 CV、0 ~ 5 %  $\text{MeOH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 14 CV、5 %  $\text{MeOH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 4 CV、溶出は 284 nm 及び 236 nm で観察した) によって精製した。生成物は無色の油状物 (32 mg、88  $\mu\text{mol}$ 、98 %) であった。LRMS - (ESI +) ( $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_4 + \text{H}$ ) [M + H]<sup>+</sup> に関する計算値 364、実測値 364。

20

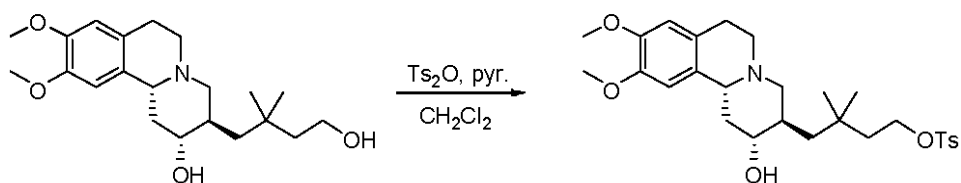
【実施例 15】

【0287】

実施例 15 4 - ((2R, 3R, 11bR) - 2 - ヒドロキシ - 9, 10 - ジメトキシ - 2, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 1H - ピリド[2, 1-a]イソキノリン - 3 - イル) - 3, 3 - ジメトキシブチル 4 - メチンベンゼンスルホネート

【0288】

【化59】



30

【0289】

33 mg (91  $\mu\text{mol}$ ) の出発原料を 0 のジクロロメタン 1 mL に溶解した溶液に、22  $\mu\text{L}$  (272  $\mu\text{mol}$ ) のピリジンを添加し、次いで 33 mg (100  $\mu\text{mol}$ ) の p - トルエンスルホン酸無水物を添加した。反応物を 0 で 3 時間撹拌し続けた。この時間後、反応混合物をブラインの添加によって奪活し、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出液を乾燥し、減圧下で濃縮し、次いで直ちに  $\text{SiO}_2$  上でのフラッシュクロマトグラフィー (12 g カラム、(この操作ではジクロロメタン及びメタノールの両方を 0.1 % トリエチルアミンでスパイクした)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 2 CV、0 ~ 5 %  $\text{MeOH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 14 CV、5 %  $\text{MeOH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 4 CV、溶出は 284 nm 及び 236 nm で観察した) によって精製した。単離した生成物は淡黄色の油状物 (25 mg、47  $\mu\text{mol}$ 、53 %) であった。これを LCMS で分析してから MeCN に溶解し、<sup>18</sup>F での放射性フッ素化のために使用するまで - 80 で凍結保存した。

40

50

## 【0290】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) 0.89 - 0.98 (m, 7H)、1.38 (q,  $J = 11.3$  Hz, 1H)、1.52 - 1.76 (m, 5H)、1.97 - 2.04 (m, 1H)、2.37 - 2.49 (m, 4H)、2.55 (ddd,  $J = 13.2, 4.6, 3.7$  Hz, 1H)、2.59 - 2.67 (m, 1H)、2.91 - 3.05 (m, 3H)、3.12 (apbrd,  $J = 11.9$  Hz, 1H)、3.28 (ddd,  $J = 9.6, 9.6, 4.5$  Hz, 1H)、3.81 (s, 6H)、4.06 - 4.24 (m, 2H)、6.60 (s, 1H)、6.68 (s, 1H)、7.40 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H)、7.80 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) 21.44、27.52、27.62、29.30、32.69、40.05、40.22、40.95、41.48、51.69、55.75、55.91、60.87、62.48、68.47、74.00、108.34、111.71、126.65、127.84、129.63、129.93、133.25、145.01、147.38、147.64; LRMS - (ESI+) ( $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_6\text{S} + \text{H}$ ) [M+H]<sup>+</sup>に関する計算値 518、実測値 518。

10

## 【実施例16】

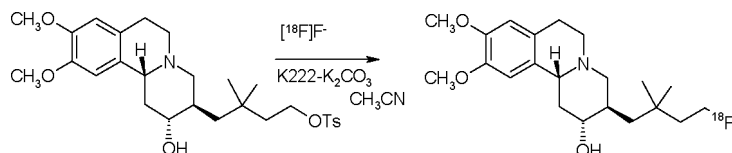
## 【0291】

## 実施例16 放射合成の例

## 【0292】

## 【化60】

20



## 【0293】

反応バイアルに、クリプトフィックス ( $376 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ 、 $57 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $148.5 \text{ mM}$ ) 及び炭酸カリウム ( $138.2 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ 、 $10.2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $73.3 \text{ mM}$ ) のアセトニトリル溶液各  $0.050 \text{ mL}$  を加えた。この溶液を  $1.5 \text{ mL}$  のアセトニトリルで希釈し、溶媒を部分真空及び窒素流下で除去した。さらに1回分 ( $1.5 \text{ mL}$ ) のアセトニトリルを用いてドライダウンを繰り返した。乾燥した  $\text{K}222$  及び  $\text{K}_2\text{CO}_3$  を含む反応器をもう一度  $1.5 \text{ mL}$  のアセトニトリルに溶解し、密封し、ホットセルに移した。 [ $^{18}\text{F}$ ] KF (精製水中  $40 \text{ mCi} \cdot \text{mL}^{-1}$  ( $1480 \text{ MBq} \cdot \text{mL}^{-1}$ )) を IBA Molecular 社 (オールバニー、米国ニューヨーク州) 又は PETNET Solutions 社 (オールバニー、米国ニューヨーク州) から入手し、受け入れたまま使用した。  $\text{K}222$  及び  $\text{K}_2\text{CO}_3$  を含む反応バイアルに [ $^{18}\text{F}$ ] KF 溶液の一部 ( $0.30 \sim 0.40 \text{ mL}$ ) を直接移し、部分真空及び穏やかな加熱 ( $45^\circ$ ) 下で反応混合物を乾固した。反応器を  $\text{N}_2$  で再加圧し、さらに  $1.5 \text{ mL}$  のアセトニトリルを用いて共沸ドライダウンを1回繰り返した。乾燥固体を  $0.5 \text{ mL}$  のアセトニトリルで再懸濁し、アリコートを取り出す前に数分間撹拌した。

30

40

## 【0294】

別途、高回収バイアル ( $2 \text{ mL}$ 、National Scientific 社) に  $\text{MR}3068\text{-OTs}$  ( $0.8 \text{ mg}$ 、 $1.55 \times 10^{-6} \text{ mol}$ ) を仕込んだ。 $260 \mu\text{L}$  の [ $^{18}\text{F}$ ] KF ·  $\text{K}222$  溶液を高回収バイアルに移し、容器にキャップを付けて加熱ブロック中に配置した。反応物を約  $70 \sim 80^\circ$  に12分間保ち、この時点で分析 HPLC での分析のために小アリコート ( $< 5 \mu\text{L}$ ) を取り出した。 $0.1\%$  の TFA を含む蒸留脱イオン水の添加によって反応物を奪活し、溶液を  $\text{CH}_3\text{CN}$  : 水の  $1:1$  混合物約  $700 \mu\text{L}$  に希釈した。所望の生成物を半分取 HPLC によって単離精製した。生成物を含む HPLC 画分を蒸留脱イオン  $\text{H}_2\text{O}$  で  $5:1$  に希釈し、次いで  $\text{tC18 Plus Sep}$

50

P a k ( W a t e r s 社 ) 上 に 固 定 化 し た 。 移 動 相 を 溶 出 さ せ 、 S e p P a k を ま ず 5 m L の 蒸 留 脱 イ オ ン  $H_2O$  で 、 次 い で 3 0 m L の 空 気 で フ ラ ッ シ ュ し た 。 ま ず ボ イ ド 容 積 ( 約 0 . 5 m L ) を 溶 出 さ せ 、 次 い で 2 5 0 ~ 3 5 0  $\mu$  L の 溶 出 液 を 独 立 の フ ラ ス コ 内 に 集 め る こ と に よ り 、  $[^{18}F]$  M R 3 0 6 8 を 最 小 量 の エ タ ノ ー ル 又 は D M S O 中 に 単 離 し た 。 放 射 化 学 純 度 及 び 化 学 純 度 を 確 定 す る た め 、 単 離 し た 生 成 物 に 関 し て R P - H P L C 分 析 を 実 施 し た 。 通 例 、 製 剤 化 後 分 析 の た め に は 1 0  $\mu$  L の 0 . 1  $\mu$  C i /  $\mu$  L 溶 液 を 注 入 し た 。 生 体 分 布 分 布 の た め に は 、 最 終 製 剤 化 生 成 物 を 1  $\times$  ( 1 0 m M ) P B S w / 0 . 2 5 % ツ イ ー ン 8 0 で 希 釈 し て 7 . 7 % E t O H 又 は 2 % D M S O の 最 終 有 機 物 含 有 量 を 得 た 。 単 離 放 射 化 学 収 率 は  $19 \pm 11\%$  (  $n = 10$  ) ( 崩 壊 補 正 値  $29 \pm 14\%$  ) で あ り 、 放 射 化 学 純 度 は 9 9 % よ り 高 か っ た 。 反 応 時 間 は 変 動 し た が 、 平 均 は  $143 \pm 48$  分 で あ っ た 。

10

## 【 0 2 9 5 】

分 析 H P L C 条 件 は 次 の 通 り で あ っ た 。 分 析 は 、 G 1 3 1 1 A Q u a t P u m p 、 1 0 0  $\mu$  L シ リ ン ジ 及 び 2 . 0 m L シ ー ト キ ャ ピ ラ リ ー の 付 い た G 1 3 1 3 A オ ー ト イ ン ジ ェ ク タ ー 、 P h e n o m e n e x M o n o l i t h i c C 1 8 カ ラ ム ( 4 . 6 m m  $\times$  1 0 0 m m ) 、 G 1 3 1 6 A カ ラ ム ヒ ー タ ー 、 G 1 3 1 5 A D A D 並 び に R a m o n - S t a r - G A B I 線 検 出 器 を 備 え た H P A g i l e n t 1 1 0 0 上 で 実 施 し た 。 9 5 : 5 蒸 留 脱 イ オ ン  $H_2O$  :  $CH_3CN$  + 0 . 0 5 % T F A 、 溶 媒 B :  $CH_3CN$  + 0 . 0 5 % T F A 。 勾 配 溶 出 : 0 分 , 0 % B 、 4 分 , 2 0 % B 、 1 0 分 , 8 0 % B 、 1 0 . 5 分 , 1 0 0 % B 、 1 2 分 , 1 0 0 % B 、 1 3 分 , 0 % B 、 1 6 分 , 0 % B 。  $T_R$  約 6 . 9 分 。

20

## 【 0 2 9 6 】

半 分 取 H P L C 条 件 は 次 の 通 り で あ っ た 。 精 製 は 、 D G - 2 0 8 0 - 5 4 4 ラ イ ン デ ガ ッ サ ー 、 M X - 2 0 8 0 - 3 2 ダ イ ナ ミ ッ ク ミ キ サ ー 、 2 台 の P U - 2 0 8 6 P l u s P r e p ポ ンプ 、 大 容 量 注 入 キ ャ ッ プ を 取 り 付 け た A S - 2 0 5 5 P l u s I n t e l l i g e n t オ ー ト イ ン ジ ェ ク タ ー 、 ガ ー ド ( S / N 2 9 5 8 6 0 - 1 、 P / N 0 0 G - 4 2 5 2 - N 0 ) 付 き の P h e n o m e n e x 5  $\mu$  L u n a C 1 8 ( 2 ) 1 0 0 , 2 5 0  $\times$  1 0 m m , 5  $\mu$  カ ラ ム 、 M D - 2 0 5 5 P D A 、 及 び 固 体 S i P I N フ ォ ト ダ イ オ ード 線 検 出 器 に 取 り 付 け た C a r r o l l & R a m s e y A s s o c i a t e s M o d e l 1 0 5 S ア ナ ロ グ レ ー ト メ ー タ ー を 備 え た J a s c o L C 上 で 実 施 し た 。 勾 配 溶 出 : 0 分 , 0 % B 、 0 . 7 5 分 , 0 % B 、 1 分 , 2 0 % B 、 1 7 . 5 分 , 7 0 % B 、 1 7 . 7 5 分 , 1 0 0 % B 、 1 8 . 2 5 分 , 1 0 0 % B 、 1 8 . 5 分 , 2 0 % B 、 1 9 . 0 分 , 0 % B 。 溶 媒 A : 9 5 : 5 蒸 留 脱 イ オ ン  $H_2O$  :  $CH_3CN$  + 0 . 0 5 % T F A 、 溶 媒 B :  $CH_3CN$  + 0 . 0 5 % T F A 。  $T_R$  約 1 0 . 2 分 。

30

## 【 0 2 9 7 】

上 記 の 実 施 例 は 単 に 例 示 的 な も の で あ っ て 、 本 発 明 の 若 干 の 特 徴 の み を 例 示 す る た め に 役 立 つ 。 添 付 の 特 許 請 求 の 範 囲 は 考 え ら れ る 限 り 広 い 範 囲 で 本 発 明 を 特 許 請 求 す る も の で あ り 、 本 明 細 書 に 記 載 し た 実 施 例 は 多 種 多 様 な す べ て の 可 能 な 実 施 形 態 か ら 選 択 さ れ た 実 施 形 態 を 例 示 し て い る 。 し た が っ て 、 添 付 の 特 許 請 求 の 範 囲 は 本 発 明 の 特 徴 を 例 示 す る た め に 利 用 さ れ る 実 施 例 の 選 択 に よ っ て 限 定 さ れ べ き で な い と い う の が 出 願 人 の 意 図 す る と こ ろ で あ る 。 特 許 請 求 の 範 囲 で 使 用 さ れ る 「 含 む 」 と い う 用 語 及 び そ の 文 法 的 変 形 語 は 、 論 理 的 に 言 っ て 、 例 え ば 特 に 限 定 さ れ な い が 「 か ら 本 質 的 に な る 」 及 び 「 か ら な る 」 の よ う な 様 々 に 定 義 範 囲 の 異 な る 語 句 も 含 め て 意 味 す る 。 必 要 な 場 合 に は 範 囲 が 示 さ れ て い る が 、 こ れ ら の 範 囲 は そ の 中 に 入 る す べ て の 部 分 範 囲 を 包 含 す る 。 こ れ ら の 範 囲 内 で の 変 動 は 当 業 者 に は 自 明 で あ ろ う し 、 ま た 未 だ 公 表 さ れ て い な く て も こ れ ら の 変 動 は 可 能 で あ れ ば 添 付 の 特 許 請 求 の 範 囲 に よ っ て カ バ ー さ れ る と 解 す べ き で あ る 。 ま た 、 科 学 及 び 技 術 の 進 歩 に よ り 、 言 語 の 不 正 確 さ の た め に 現 在 で は 想 定 さ れ て い な い 同 等 例 及 び 置 換 例 が 可 能 に な る こ と も 予 想 さ れ る が 、 こ れ ら の 変 形 例 も 可 能 で あ れ ば 添 付 の 特 許 請 求 の 範 囲 に よ っ て カ バ ー さ れ る と 解 す べ き で あ る 。

40

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2008/084601

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D471/04 A61K49/00 A61K51/04 C07F7/18 A61K31/4745		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K C07F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, EMBASE, BIOSIS		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/130365 A2 (TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF [US]; UNIV MICHIGAN [US]; KUNG HANK F [U]) 15 November 2007 (2007-11-15) page 25, paragraph 62 - page 31, paragraph 84 claims 31-55 ----- -/--	1-29
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "G" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
6 February 2009		18/02/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Kollmannsberger, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No  
 PCT/US2008/084601

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>GOSWAMI RAJESH ET AL: "Fluorobalkyl derivatives of dihydrotetrabenazine as positron emission tomography imaging agents targeting vesicular monoamine transporters."            NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY AUG 2006, vol. 33, no. 6, August 2006 (2006-08), pages 685-694, XP002513805            ISSN: 0969-8051            cited in the application            the whole document</p>	1-29
Y	<p>KUNG MEI-PING ET AL: "Characterization of optically resolved 9-fluoropropyl-dihydrotetrabenazine as a potential PET imaging agent targeting vesicular monoamine transporters."            NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY APR 2007, vol. 34, no. 3, April 2007 (2007-04), pages 239-246, XP002513806            ISSN: 0969-8051            cited in the application            the whole document</p>	1-29
Y	<p>WO 93/16730 A1 (UNIV PENNSYLVANIA [US])            2 September 1993 (1993-09-02)            claims            page 14</p>	1-29
E	<p>WO 2008/154243 A1 (GEN ELECTRIC [US]; RISHEL MICHAEL JAMES [US]; AMARASINGHE KANDE KANKAN)            18 December 2008 (2008-12-18)            page 49; compound 15            page 60; compound 16            page 51; compound 17            page 53; compound 20</p>	17-23, 26-29
X	<p>POPP F D ET AL: "Synthesis of potential antineoplastic agents XXVI: 1,3,4,6,7,11b-hexahydro-9,10-dimethoxy-2H-benzo[a]2-quinolizinone derivatives."            JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES JUN 1978, vol. 67, no. 6, June 1978 (1978-06), pages 871-873, XP002513807            ISSN: 0022-3549            compounds III G, III H</p>	17-23
X	<p>US 4 193 998 A (KANYO ERZSEBET [HU] ET AL)            18 March 1980 (1980-03-18)            column 1            examples</p>	17-23, 26-29
	-/-	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2008/084601

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 10 68 261 B1 (HOFFMANN-LAROCHE) 5 November 1959 (1959-11-05) column 1 examples	17-23
X	US 2 843 591 A (HOFFMANN-LAROCHE) 15 July 1958 (1958-07-15) column 1 examples	17-23

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/084601

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007130365 A2	15-11-2007	AU 2007248764 A1 EP 2012833 A2 US 2008050312 A1	15-11-2007 14-01-2009 28-02-2008
WO 9316730 A1	02-09-1993	AU 3733793 A US 5278308 A	13-09-1993 11-01-1994
WO 2008154243 A1	18-12-2008	US 2008306267 A1 US 2008306269 A1	11-12-2008 11-12-2008
US 4193998 A	18-03-1980	AT 363939 B DE 2824905 A1 ES 470787 A1 FI 781898 A FR 2394546 A1 GB 2000135 A HU 175890 B IT 1203186 B JP 54005999 A NL 7800024 A SU 719499 A3	10-09-1981 04-01-1979 01-02-1979 16-12-1978 12-01-1979 04-01-1979 28-11-1980 15-02-1989 17-01-1979 19-12-1978 29-02-1980
DE 1068261 B1		NONE	
US 2843591 A		NONE	



## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 リシエル, マイケル・ジェームズ

アメリカ合衆国、 1 2 1 4 4、ニューヨーク州、レンセラー、リヴァー・チェイス・ドライブ、  
3 5 番

(72)発明者 ジョンソン, ブルース・フレッチャー

アメリカ合衆国、 1 2 3 0 2、ニューヨーク州、スコティア、サニーサイド・ロード、 2 1 番

(72)発明者 アマラシング, カンデ・カンカナナマラゲ・ダヤラスナ

アメリカ合衆国、 1 2 1 1 0、ニューヨーク州、ラザム、ダラマー・コート、 2 0 番

(72)発明者 ディン, ショーン・リチャード

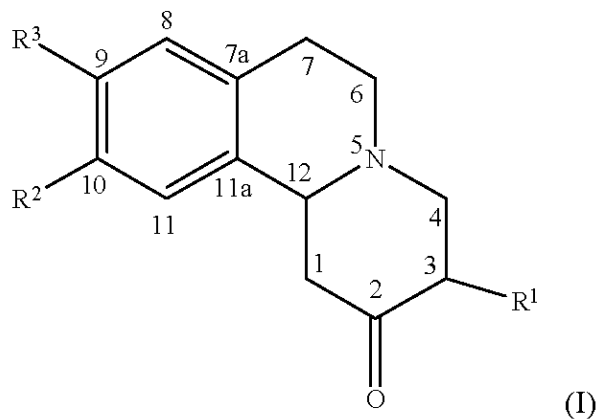
アメリカ合衆国、 1 2 0 5 4、ニューヨーク州、デルマー、グローズベック・プレイス、 1 3 番

Fターム(参考) 4C064 AA11 CC01 DD03 EE04 FF01 GG01

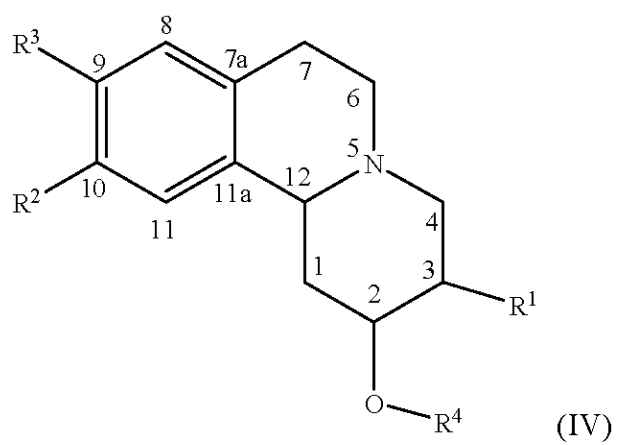
4C085 HH07 KA26 KB20 KB56 LL07

4C086 AA01 AA02 AA03 CB18 MA01 MA04 NA14 ZC35 ZC78

## 【要約の続き】



## 【化 2】



【選択図】なし